

**REPRODUCTION NORMALE ET PATHOLOGIQUE
CHEZ LES MACAQUES
[MACACA]**

THÈSE

présentée

à L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD de LYON

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 15 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Pascal COUPIN

né le 23 AOÛT 1950

à Pontoise (val d'oise)



**REPRODUCTION NORMALE ET PATHOLOGIQUE
CHEZ LES MACAQUES
[MACACA]**

THÈSE

présentée

à L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD de LYON

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 15 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Pascal COUPIN

né le 23 Aout 1950

à Pontoise (val d'oise)





PERSONNEL ENSEIGNANT
de l'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE de LYON

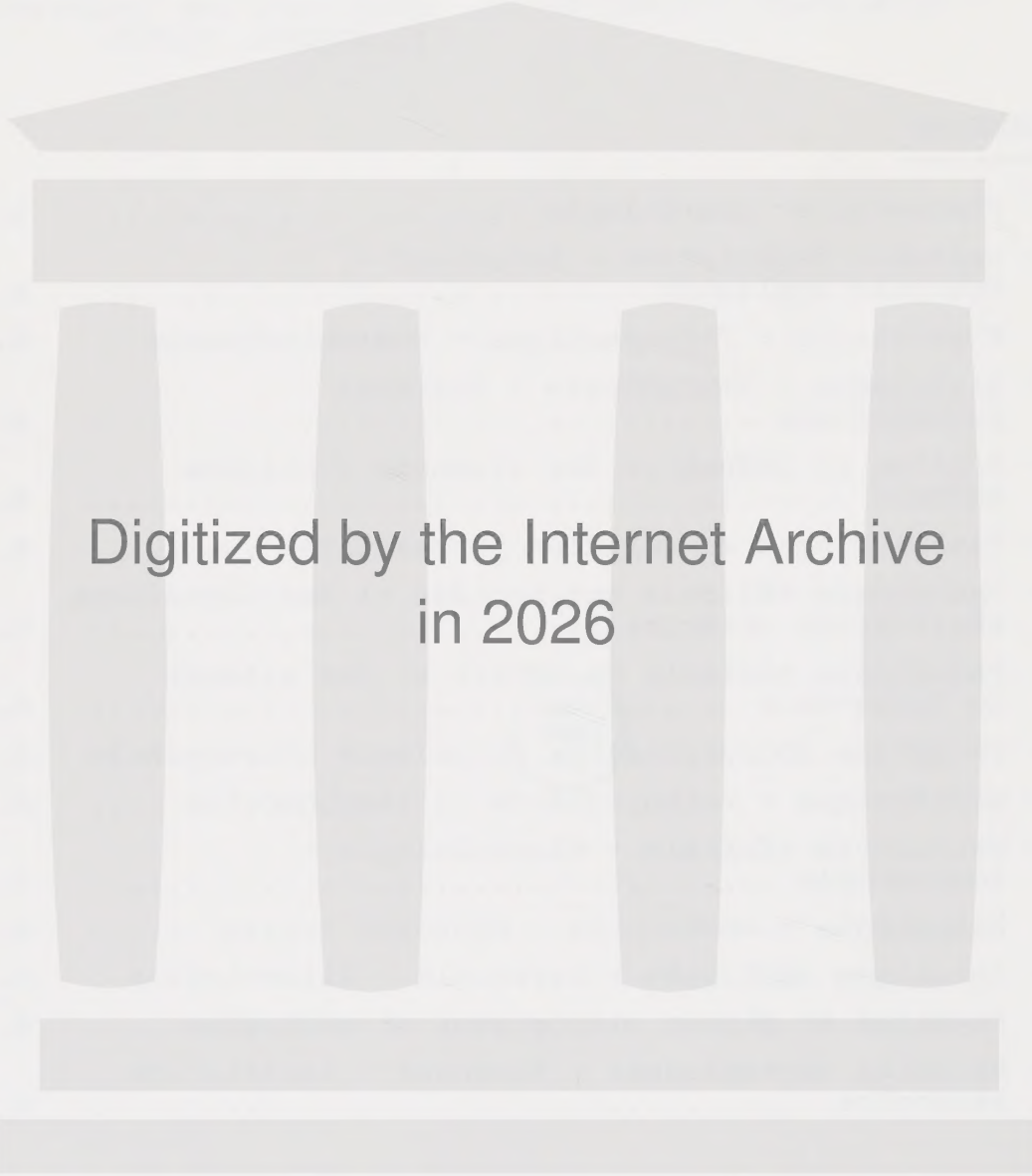
- DIRECTEUR Monsieur le Professeur FROGET
- DIRECTEURS HONORAIRES ... Messieurs les Professeurs JUNG,
TAPERNOUX, FLORIO

PROFESSEURS

- | | |
|---|--------------|
| 1° - Pharmacie et toxicologie | M. LORGUE |
| 2° - Anatomie descriptive - Extérieur -
Anatomie appliquée | M. BARONE |
| 3° - Physiologie - Thérapeutique - Pharmacodynamie .. | M. BOST |
| 4° - Histologie - Embryologie - Anatomie
pathologique | M. LUCAM |
| 5° - Hygiène et Industrie des aliments d'origine
animale | M. FLACHAT |
| 6° - Parasitologie et maladies parasitaires | M. EUZEBY |
| 7° - Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores
Législation vétérinaire | M. FONTAINE |
| 8° - Pathologie médicale du bétail et des animaux
de basse-cour | M. COTTEREAU |
| 9° - Technique chirurgicale - Pathologie chirurgicale | M. COULON |
| 10° - Obstétrique - Pathologie de la reproduction | M. BERTRAND |
| 11° - Pathologie générale - Microbiologie -
Immunologie | M. OUDAR |
| 12° - Ethnologie - Zootechnie - Economie rurale | M. FROGET |
| 13° - Botanique appliquée - Agronomie - Alimentation . | M. WOLTER |
| 14° - Physique et chimie biologiques et médicales | M. MAGAT |
| 15° - Maladies contagieuses - Zoonoses - Legislation
sanitaire | M. JOUBERT |

PROFESSEURS SANS CHAIRE

- M. FERNEY (Détaché à l'Institut des Sciences et
Médecine Vétérinaires de DAKAR)
- MM. CHANTEGRELET, DELATOUR, DESCHANEL, JEAN-BLAIN,
LAPRAS, LE NIHOUANNEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0014

MAITRES de CONFERENCE

MM. BOIVIN, GASTELLU, MOUTHON

MAITRES-ASSISTANTS

Mme CHAUVE, MM. FARGES, FAU, FRANCK, GARNIER, GEVREY,
GOUY, KECK, LABE, Mlle LAVAL, MM. LEGEAY, PAYAN, PRAVE,
Mme RACHAIL, M. RICHARD

ASSISTANTS

MM. BASSIER, BELLI, BILLIONNET, CHERMETTE, CHEVRIER,
DEGUELLE, DEVILLE, EUZEBY, GOSSE, HARS, TIANO, VILLON

EXAMINATEURS de la THESE

Président	: Monsieur le Professeur ROBERT, de la Faculté de Médecine
Premier Assesseur	: Monsieur le Professeur BERTRAND, de l'Ecole Nationale Vétérinaire
Deuxième Assesseur	: Monsieur le Professeur DESCHANEL, de l'Ecole Nationale Vétérinaire

L'Université CLAUDE-BERNARD (Médecine - Pharmacie) de LYON
et l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON, déclarent que les opinions
émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur
donner ni approbation, ni improbation.

A mon épouse,

A mes enfants,

A mes parents,

A mes beaux-parents,

A ma famille,

A Monsieur le Professeur ROBERT

Pour le grand honneur qu'il nous fait
en acceptant la présidence de notre
jury de thèse

Hommages respectueux

A Monsieur le Professeur BERTRAND

qui nous a inspiré ce travail et suscité
en nous l'intérêt nécessaire à son
élaboration

qu'il trouve ici l'expression de notre
vive gratitude et de notre profond respect

A Monsieur le Professeur DESCHANEL

qui a bien voulu accepter de faire partie
de notre jury de thèse

Sincères remerciements

- P L A N -

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : ETUDE SYSTEMATIQUE

I - L'ORDRE des PRIMATES

1. le sous-ordre des Lemuroïdea
2. le sous-ordre des Tarsoïdea
3. le sous-ordre des Simoïdea
 - A - Infra-ordre des Platyrrhiniens
 - B - Infra-ordre des Catarrhiniens

II - LE GENRE MACACA

- Caractères principaux
- Sous-genres

DEUXIEME PARTIE : LES APPAREILS GENITAUX

I - LES ORGANES GENITAUX MALES

A - Les testicules et leurs enveloppes

1. descente des testicules
2. structure et enveloppes
3. l'épithélium seminifère

B - Les organes accessoires

1. l'épididyme
2. le canal déférent et le canal éjaculateur
3. les vésicules séminales
4. la prostate
5. les glandes bulbo-urétrales

C - Les organes génitaux externes

1. le pénis
2. le scrotum

D - L'urètre du mâle

II - LES ORGANES GENITAUX FEMELLES

1) Les organes génitaux internes

- A - les ovaires
- B - les oviductes
- C - l'utérus
- D - le vagin

2) Les organes génitaux externes

- A - le vestibule du vagin
- B - le clitoris
- C - les lèvres vulvaires
- D - les callosités ischiales
- E - le périnée

TROISIEME PARTIE : PHYSIOLOGIE SEXUELLE ET REPRODUCTION

I - LA PHYSIOLOGIE SEXUELLE DU MALE

A - La spermatogénèse

- 1. la spermatocytogénèse
- 2. la phase méiotique
- 3. la spermiogénèse

B - Le sperme

- 1. caractères du sperme et des spermatozoïdes
- 2. caractéristiques biochimiques

II - LA PHYSIOLOGIE SEXUELLE DE LA FEMELLE

1ère partie : la Gametogénèse

A - L'ovogénèse ou évolution des cellules germinales

- 1. les cellules germinales
- 2. différenciation ovarienne
- 3. l'ovogénèse prépubertaire et ses suites

B - La folliculogénèse

- 1. les follicules ovariens
- 2. le corps jaune

2ème partie : le cycle sexuel

Intr : Puberté - Saisons de reproduction

A - Les phases du cycle sexuel

B - Les modifications au cours du cycle

- 1. modifications cytologiques
 - a) cytologie vaginale
 - b) modifications cytologiques au cours du cycle
- 2. modifications histologiques
 - a) modifications de l'épithélium vaginal
 - b) modifications de l'épithélium utérin

3. modifications anatomiques
 - a) modifications de la peau sexuelle au cours du cycle
 - b) variations selon l'espèce
- C - Détermination pratique de l'ovulation
 1. inspection de l'ovaire
 2. examen du mucus cervical et des frottis vaginaux
 3. examen de la température basale du corps
 4. mesure des taux d'hormones ovariennes
- D - La régulation neuro-hormonale du cycle sexuel
Considérations générales
 1. La régulation neuro-endocrinienne du cycle de l'ovulation
 - a. phase folliculaire
 - b. phase ovulatoire
 - c. phase lutéale
 - d. phase menstruelle
 2. La régulation hypothalamique de la fonction endocrine
 - a. les structures cellulaires
 - b. les voies humorales
 3. Les systèmes feed-back
 4. Facteurs extéroceptifs et régulation du cycle
 5. Régulation extra-hypothalamique
- E - Applications au laboratoire : Induction de l'ovulation - Maîtrise du cycle
 1. L'induction de l'ovulation
 2. Maîtrise du cycle sexuel

III - ASPECTS DE LA REPRODUCTION CHEZ LE MACAQUE

- A - Généralités
 1. les saisons de "monte"
 2. l'activité sexuelle et le statut social
 3. la copulation
- B - Aspects de la reproduction expérimentale
 1. les reproducteurs et leurs conditions de captivité
 - a) choix des reproducteurs
 - b) conditions de captivité
 2. établissement du programme d'accouplement
 - a) détermination du moment propice à l'accouplement
 - b) l'accouplement

3. L'insémination artificielle
 - a) récolte et conservation du sperme
 - b) technique d'insémination

C - Les déterminants de la reproduction

1. Les phéromones
 - a) comportement sexuel et cycle menstruel
réceptivité et attractivité sexuelles
 - b) les hormones testiculaires

QUATRIEME PARTIE : GESTATION

I - LES ASPECTS DE LA GESTATION

A - Durée de la gestation

B - Le diagnostic au laboratoire

C - Modifications accompagnant la gestation chez la mère

1. croissance de l'utérus gravide
2. les modifications sanguines constatées chez la mère
3. le placenta
4. le signe placentaire

II - LA GESTATION A SON TERME : LA PARTURITION

A - Les signes d'approche du part et le déroulement du travail

1. les signes du part
2. le déroulement du travail
3. les suites de l'accouchement

B - Les mécanismes du part

1. les mécanismes hormonaux
 - a) rôle de l'ocytocine
 - b) rôle des oestrogènes et de la progestérone
2. les mécanismes mécaniques
3. les mécanismes nerveux

III - ENDOCRINOLOGIE DE LA GESTATION

A - Les hormones stéroïdes

1. les oestrogènes
2. la progestérone

B - Métabolisme des hormones stéroïdes

1. Etudes in vitro
2. Etudes in vivo

C - La gonadotrophine chorionique

1. source et origine de la MCG
2. effets biologiques de la MCG sur les non primates
3. concentrations de MCG dans le sang, l'urine et le placenta
4. investigations immunologiques de la MCG
5. rôle fonctionnel de la MCG au cours de la gestation

CINQUIEME PARTIE : LE DEVELOPPEMENT PRENATAL ET POSTNATALI - DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

A - La fécondation et les premiers stades du développement

1. Fécondation
 - a) transport des gamètes
 - b) formation de l'oeuf
2. Etude chromosomique
3. Les premières étapes du développement embryonnaire
 - a) le zygote
 - b) la segmentation
 - c) la formation du blastocyste

B - La nidation - Formation des couches germinatives

1. Implantation du blastocyste : nidation
2. Formation des couches germinatives
 - a) formation du disque embryonnaire bilaminaire
 - b) formation du disque embryonnaire trilaminaire
 - c) formation de la notocorde
3. Les membranes extraembryonnaires
 - a) l'amnios
 - b) l'allantoïde et le cordon ombilical
 - c) le sac vitellin

C - Organogénèse

D - La croissance foetale

1. Taille et poids du corps
2. Croissance des organes

II - LE PLACENTA

A - Formation du placenta

1. la période pré-lacunaire
2. la période des lacunes trophoblastiques
3. la période des villosités choriales
4. la période du placenta définitif

B - Type, morphologie et circulation placentaires

1. type placentaire
2. morphologie et circulation placentaires
 - a) morphologie placentaire
 - b) circulation placentaire

C - Les fonctions placentaires

1. Fonctions d'échanges
 - a) les types d'échanges possibles
 - b) transfert de substances physiologiques
 - c) transfert de substances pharmacodynamiques
2. Fonction de liosynthèse
 - a) hormones stéroïdes
 - b) gonadotrophine chorionique
 - c) lactogène placentaire

III - DEVELOPPEMENT POST-NATAL ET LACTATION

A - Aspects de la croissance du jeune

B - Lactation

1. Les glandes mammaires
 - a) développement et croissance mammaire
 - b) contrôle hormonal
2. La sécrétion lactée
 - a) durée de la sécrétion et production
 - b) composition du colostrum et du lait

SIXIEME PARTIE : PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

I - MORTALITE PRE ET NEO-NATALE

A - La mortalité embryonnaire

B - Les dystocies

C - La mortalité néo-natale

II - PATHOLOGIE NON INFECTIEUSE

A - Les ovaires

B - Le tractus génital

1. renversements et ruptures de l'utérus
2. gestation extra-utérine
3. endometrioses et tumeurs bénignes de l'utérus
4. anomalies vaginales
5. tumeurs malignes

C - Le placenta

D - Les glandes mammaires

III - PATHOLOGIE INFECTIEUSE

- A - Les infections virales
 - 1. le virus de la rubéole
 - 2. autres virus
- B - Les mycoplasmoses
- C - Les infections bactériennes
 - 1. brucellose
 - 2. vibriose
 - 3. leptospirose
 - 4. staphylococcies
 - 5. syphilis
- D - Infections mycosiques
 - 1. candidoses
 - 2. actinomycoses
- E - Infections par les protozoaires
 - 1. trichomonose
 - 2. toxoplasmose
- F - Helminthoses
- G - Pathologie infectieuse du mâle

SEPTIEME PARTIE : ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT

I - LES ANOMALIES SPONTANÉES

- A - Les avortements spontanés
- B - Les morphodysplasies spontanées
 - 1. anomalies du squelette et des membres
 - 2. anomalies cardio-vasculaires
 - 3. anomalies du système nerveux central
 - 4. anomalies des appareils génito-urinaires
 - a) anomalies génitales
 - b) anomalies urinaires
 - 5. anomalies diverses

II - LES ANOMALIES PROVOQUEES

A - Généralités

1. intérêt
2. procédures d'utilisation
 - a) choix du premier jour de la gestation
 - b) diagnostic de gestation
 - c) utilisation des substances teratogènes

B - Etudes teratologiques chez le Macaque

1. effets des radiations
2. infections provoquées
3. effets de médicaments
 - a) thalidomide
 - b) l'aspirine
 - c) les anti-histaminiques
 - d) les hormones
 - e) les anti-néoplasiques
 - f) la vitamine A
4. effets d'interventions chirurgicales

CONCLUSION

- I N T R O D U C T I O N -

Les primates non humains sont utilisés dans la recherche depuis de nombreuses années. L'expérimentation massive pratiquée sur ces animaux, du fait de leur proximité phylogénique avec l'homme, a permis la publication de nombreux résultats et l'édification d'une bibliographie importante.

Parmi les singes, les Macaques et les Babouins sont les plus utilisés. Bien qu'il existe de nombreuses espèces de Macaques, c'est le singe Rhésus (*Macaca Mulatta*) qui a été et reste encore le modèle expérimental le plus utilisé, célèbre depuis la découverte du facteur Rhésus.

Cependant, du fait de son utilisation systématique, le Macaque Rhésus est une espèce actuellement en voie de disparition et les chercheurs se tournent de plus en plus vers d'autres espèces tout aussi utilisables. Parmi elles, le Macaque Crabier (*Macaca Fascicularis*) est actuellement très recherché.

La bibliographie concernant l'utilisation expérimentale des Macaques est donc importante. Dans le travail qui suit, nous avons entrepris, parallèlement à un travail identique effectué sur le Babouin, de regrouper le plus grand nombre de données concernant la reproduction du Macaque : physiologie sexuelle, développement, pathologie de la reproduction et du développement. Parmi toutes ces données, celles concernant le Macaque Rhésus sont les plus nombreuses car les mieux connues. Aussi ces données peuvent servir de base comparative aux données concernant les autres espèces de Macaques.

P R E M I E R E P A R T I E

E T U D E S Y S T E M A T I Q U E

(6) - (10) - (19) - (27) - (30) - (36) - (37) - (49) - (105)

L'ORDRE des PRIMATES

Plutôt qu'une énumération fastidieuse nous nous attacherons à rappeler dans chaque sous ordre les principales caractéristiques morphologiques et physiologiques, avec une attention plus particulière sur la physiologie sexuelle.

1°) Le sous ordre des Lemuroïdea (Madagascar, Sud-est asiatique)

Ce sont de petits animaux au corps long, au pelage long et laineux recouvrant la face. La queue est bien développée et aussi très laineuse. Les oreilles sont pointues et les orbites larges.

Du point de vue sexuel :

- l'utérus est bicorne. Le clitoris est long (type primitif)
- le cycle sexuel est polyoestrien avec des modifications morphologiques très prononcées au cours du cycle.
- la gestation dure 4, 5 ou 6 mois. Le placenta est diffus et adéscué de type épithelio-chorial.
- un seul jeune naît le plus souvent. Il sera porté sur le ventre de la mère puis sur le dos. L'allaitement dure 4 à 6 semaines.

2°) Le sous ordre des Tarsoïdea (Sud-est asiatique)

Dans la classification de GROVES (1972) ce sous ordre est supprimé et les lémuriens et les tarsiens sont réunis dans le même sous ordre des Prosimiens.

Ici nous garderons l'ancienne classification de façon à mettre en évidence les différences d'ordre sexuel.

Les tarsiens sont des animaux plus petits que les lémuriens, au corps ramassé. Leur tête est arrondie avec des yeux au contour parfaitement circulaire de même que le pavillon de l'oreille. La face est couverte de poils courts. Le pelage est moyen et la queue très longue.

Du point de vue sexuel :

- l'utérus est bicorne (cornes plus courtes). Le clitoris est peu développé
- le cycle sexuel est polyoestrien et permanent avec des menstrues tous les 24 jours. Au moment de l'oestrus la vulve est tuméfiée
- la durée de la gestation est mal connue. Le placenta est discoidal et decidué de type hemo-chorial
- un seul jeune naît le plus souvent et sera porté sur le ventre de la mère. L'allaitement dure 4 à 6 semaines

3°) Le sous ordre des Simoïdea

Ils se différencient des autres primates par le phénomène de la céphalisation. Quadrupèdes ou bipèdes, omnivores, leur corps est de dimensions variables, allant de 500 g pour le singe écureuil à 250 kg pour le gorille.

La tête est arrondie ou parfois prolongée par un véritable museau et dans tous les cas, la face est dotée d'une extrême mobilité donnant des expressions particulières au visage (muscles de la mimique).

Les membres sont développés en fonction du mode de locomotion prédominant.

Au niveau de l'appareil de la reproduction on distingue dans tous les cas :

- un utérus simple sans corne latérale
- une ouverture vaginale bordée chez l'embryon de petites lèvres (repli cutaneo-muqueux) et de grandes lèvres (repli cutané). Cette disposition persiste chez la femme mais disparaît chez la plupart des singes par l'atrophie plus ou moins complète des grandes lèvres, au cours du développement.

On distingue deux infra-ordres où nous mettrons en valeur les différences physiologiques sexuelles en insistant sur le 2e groupe.

A - Infra-ordre des Platyrrhiniens (type Ouistiti) Arboricoles

Ce sont les singes du nouveau monde dont le nez est aplati et les narines séparées par une large cloison et regardant sur les côtés. Ils sont de petite taille, leur queue est longue et le pelage fourni. Bien que longtemps ignorée, l'existence d'un cycle menstruel a pu être mise en évidence :

- le cycle oestrien dure 24 à 27 jours. Les menstrues durent 3-4 jours mais sont incomplètes, montrant une faible hémorragie vaginale.
- la gestation dure 3, 4 ou 5 mois. Le placenta discoidal et decidué, est de type hemo-chorial.
- un ou deux petits naissent et sont portés sur le ventre ou le dos de la femelle ou du mâle. L'allaitement dure 4 à 6 semaines.

B - Infra-ordre des Catarrhiniens

Ce sont les singes de l'ancien monde dont le nez est plus resseré avec des narines séparées par une cloison étroite et regardant vers le bas. Il y a un raccourcissement notoire du tronc et la réduction ou même l'absence de la queue.

Ces animaux fondamentalement arboricoles ont la possibilité de s'adapter à la vie terrestre, quadrupède ou bipède.

Du point de vue sexuel :

- cycle polyoestrien avec de véritables menstrues correspondant à la destruction de la muqueuse utérine aboutissant à une véritable hémorragie.

Le cycle oestral est accompagné de modifications psychiques et sensorielles plus ou moins marquées. On note d'autre part chez la plupart des catarrhiniens un gonflement de la vulve et des régions voisines dont l'évolution suit le rythme du cycle. Ce phénomène aboutit à une véritable tuméfaction chez le Macaque et le Babouin qui fait qualifier la région ano-génitale de ces animaux, de "peau sexuelle" (LANGAY et SHERRINGTON, 1891). Ces caractères sont liés à la fonction ovarienne.

- la gestation est variable selon l'espèce. Le placenta discoïde et décidué est de type hémochorial.
- un seul petit naît le plus souvent.

Du point de vue systématique GROVES (1972) distingue :

- o la super-famille des Cercopithecoïdea
- o la super-famille des Hominoïdea

C'est dans la première super-famille que nous placerons le genre Macaca

- Super-famille des Cercopithecoïdea

Famille des Cercopithecidae

- sous famille des Cologinae
- sous famille des Cercopithecinae

- 1 - genre Cercopithecus (singe vert)
- 2 - genre Erythrocebus
- 3 - genre Cercocebus
- 4 - genre Papio (Babouin)
- 5 - genre Theropithecus
- 6 - genre Macaca

Dans la deuxième super-famille nous placerons le genre Homo

- Super-famille des Homonoïdea

Famille des Pongidae

Famille des Hominidae

- genre Homo

II - LE GENRE MACACA

- Caractères principaux :

- . callosités fessières variables
- . queue de longueur variable, parfois absente
- . pelage variant du gris brun foncé au grisâtre

- Plusieurs sous-genres que nous décrirons par la suite.

Notons dès maintenant que ces animaux sont quadrupèdes et terrestres, qu'ils errent en groupe à la recherche de lieux de nourriture variée (fruits, fleurs, bourgeons, tiges, feuilles, noix, racines, oignons, bulbes, insectes, oeufs d'oiseaux ...) Il existe un ordre de société très strict où chaque animal occupe un rang précis. Cette hiérarchie permet la défense du groupe contre les prédateurs. D'une façon générale, la répartition de ces animaux se fait dans tout le sud-est asiatique (Indes, Tibet oriental, Chine, Siam, Birmanie, Formose, Indonésie, Japon) et en Afrique du Nord pour le Magot (*Macaca Silvanus*)

Douze espèces importantes réparties en sous-genres :

1 - Sous-genre *Macaca* (au sens étroit)

Macaca sylvanus : le Magot

Seul singe vivant à l'état sauvage en Europe (Gibraltar) on le trouve surtout dans les régions escarpées du Maroc et de l'Algérie.

Assez mince, il mesure jusqu'à 75 cm et son pelage est épais. On note l'absence totale de queue.

Ils vivent toujours en groupe (deux hardes à Gibraltar) et les petits naissent en Juillet et Août. Ces singes peuvent vivre jusqu'à 20 ans et plus.

2 - Sous-genre *Lyssodes*

Singes très endurants, lourds et massifs, la queue en forme de moignon, presque immobile, souvent sans poils,

est aplatie et courbée vers la droite.

- Macaca arctoïdes (Macaque brun) : Tibet, Chine centrale, Thaïlande.

Puissante crinière sur les épaules
Visage rouge, bleuissant lors de froid

- Macaca Fuscata (Macaque japonais)

Singe le plus nordique au visage uniformément rouge.
Ces animaux sont célèbres par les expériences faites sur leur vie sociale. L'observation de chaque communauté a permis la mise en évidence de toute une hiérarchie sociale.

Les expériences du Docteur KAWAI (1953) ont mis en évidence l'acceptation de nouvelles habitudes comportementales par certains de ces animaux et la transmission de ces habitudes à toute la communauté.

3 - Sous-genre Rhésus

La queue est de longueur moyenne et il n'y a pas de coiffure remarquable.

- Macaca Mulatta (Macaque Rhésus)

Singe le plus utilisé au laboratoire. Il vit aux Indes dans les forêts, les régions rocheuses, mais aussi les terres cultivées. Leur capture et leur exploitation massive ont fait diminuer les effectifs.

- Macaca Cyclopis (Macaque de Formose)

4 - Sous-genre Silenus

Deux espèces où la barbe, la forme de la queue et la dimension des tuméfactions génitales sont semblables. Pour le reste, ces espèces sont très différentes.

- Macaca Ouanderou (Macaque à queue de lion) = Macaca Silenus

Rare, il vit dans les forêts denses et montagneuses du sud-ouest des Indes. Il en existe un groupe d'élevage au zoo de Bâle.

- Macaca Nemestrinus (Macaque à queue de cochon)

Ce sont de grands macaques dont les mâles rappellent les babouins par leur long museau. Dans certaines régions, ces animaux sont dressés à cueillir les noix de coco par les Indigènes.

5 - Sous-genre Zati

Singes de taille moyenne ou petite avec un corps élancé et une longue queue. Vivent dans les Indes méridionales.

- Macaca Radiata (Macaque bonnet chinois)
- Macaca Sinica (Macaque couronné ou Macaque Toque)

Les hardes de ces deux espèces ont donné lieu à des observations suivies sur leur vie sociale.

6 - Sous-Genre Cynomolgus

Avec une espèce de singes brun-vert à la queue longue.

- Macaca Irus ou Fascicularis (Macaque crabier)

Habite près des fleuves, des lacs, sur le littoral de la mer où ils envahissent les forêts de palétuviers. Nageurs adroits, ils savent plonger pour attraper crabes et autres crustacés. ARNOL SPIEGEL à l'Institut Zoologique de Java a bien étudié leur vie reproductive. Très recherchés pour le laboratoire.

7 - Sous-genre Gymnopyga

avec une espèce,

- Macaca Maura (Macaque des Célèbes)

Ressemble au Magot avec un moignon de queue noire. Souvent utilisé à la place du Rhésus.

A tous ces animaux nous pouvons joindre le Cynopithecus Niger, singe noir, apparenté au Macaque. Il vit en couple ou par petites troupes au Nord des Célèbes.

DEUXIEME PARTIE

LES APPAREILS GENITAUX

I - LES ORGANES GENITAUX MALES

(26) - (34) - (44) - (48) - (66)

A - Les testicules et leurs enveloppes

1 - Descente des testicules

Chez le Macaque, les testicules se forment dans la paroi dorsale de la cavité péritonéale pendant la vie embryonnaire. La migration s'effectue vers le scrotum à travers le canal inguinal durant la dernière moitié de la vie intra-utérine.

On trouve les testicules à la naissance puis ceux-ci remontent le canal inguinal peu de temps après et ne regagnent le scrotum qu'au moment de la puberté.

2 - Structure et enveloppes

Une poche péritonéale (la tunique vaginale) recouvre le pôle supérieur du testicule. Sous cette tunique se trouve l'albuginée qui est une capsule fibreuse épaisse.

Sur la face dorsale du testicule, un épaissement de la capsule vaginale se projette dans la glande comme un médiastin. Depuis la surface interne de l'albuginée, d'épaisses cloisons fibreuses s'étendent jusqu'au médiastin et divisent le testicule en lobules. Chaque lobule contient un ou plusieurs tubes séminifères circonvolutionnés qui constituent la partie exocrine du testicule, et dont les produits de sécrétion sont les spermatozoïdes.

A la pointe de chaque lobule, les tubes aboutissent dans les tubes droits confluant dans le Rete-testis, carrefour situé dans le Mediastinum-testis. A ces voies intra-testiculaires font suite les cônes afférents qui confluent en un tube unique : le canal épидидymaire.

Entre les tubes séminifères se trouve un tissu de connexion avec de nombreux vaisseaux et lymphatiques qui pénètrent et quittent le testicule par le mediastinum testis. Dans ce tissu conjonctif se trouvent les cellules intersticielles qui constituent

le tissu endocrine du testicule.

Le poids du testicule est variable selon les espèces :

- Macaca Nemestrina	: 66,7g
- Macaca Mulatta	: 76 g
- Macaca Fascicularis	: 30,8g
- Macaca Radiata	: 57,6g

3 - L'épithélium séminifère

Les tubes séminifères sont doublés d'un épithélium stratifié composé de deux types de cellules :

- les cellules de soutien (cellules de SERTOLI) fournissent un support et une protection pour le développement des spermatozoïdes et jouent sûrement un rôle dans leur nutrition d'une part et dans la phagocytose des spermatogonies dégénérées.
- les cellules germinales forment les différents stades du développement qui aboutit à la formation des spermatozoïdes ; ces cellules sont les spermatogonies, les spermatocytes I et II, les spermatides et enfin les spermatozoïdes.

B - Les organes accessoires

1 - L'épididyme

Constitué de trois parties :

- le corps et la tête s'étendent le long du pôle supérieur du testicule
- la queue est attachée à l'extrémité inférieure.

La fixité est assurée par le mesoépididyme, dépendance du feuillet pariétal de la tunique vaginale.

2 - Le canal déférent et le canal éjaculateur

A partir du pôle inférieur du testicule, le canal déférent continue la queue de l'épididyme, en se dirigeant vers l'anneau inguinal supérieur. Il traverse le canal inguinal, pénètre l'abdomen et se termine derrière le col de la vessie, rejoignant le conduit séminal pour former le canal éjaculateur dans la portion prostatique de l'urètre.

3 - Les vésicules séminales

Au nombre de deux, elles sont larges et lobulées.

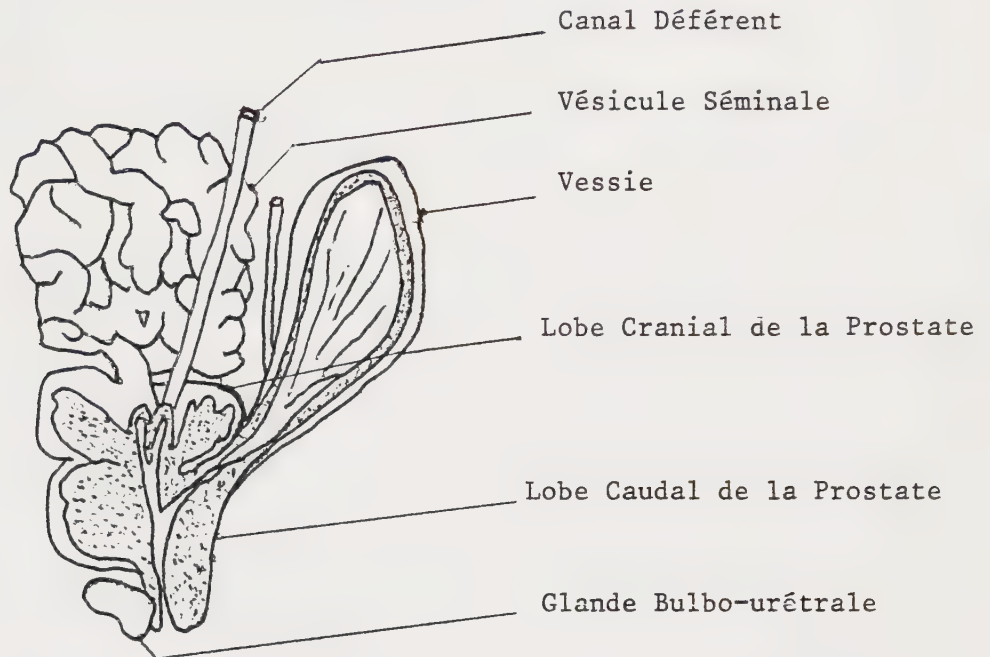
4 - La prostate

Constituée de deux parties :

- un lobe cranial : secrète un coagulum blanchâtre
- un lobe caudal : traversé par le canal éjaculatoire qui gagne ensuite la paroi postérieure de l'urètre avec le canal prostatique

5 - Les glandes bulbo-urétrales (glandes de COWPER)

Deux glandes localisées de chaque côté de la portion membraneuse de l'urètre. Chacune secrète par un simple canal dans la première partie de l'urètre caverneux.



Section sagittale médiane des organes génitaux
internes secondaires du singe Rhésus mâle
(M. Mulatta) - D'après VAN WAGENEN (1936)

C - Les organes génitaux externes

1 - Le pénis

Composé de tissu caverneux et érectile, le pénis est traversé par l'urètre. La peau est épaisse et mobile, sans poils, sauf près du pubis. Vers la base du gland, la peau forme un repli, le prépuce, qui recouvre le gland jusqu'à une étendue variable.

Du point de vue structural, le pénis du Macaque est donc composé d'un tissu érectile comprenant trois parties : deux corps caverneux forment la partie dorsale et un corps spongieux forme la partie ventrale, traversée par l'urètre qui se termine par l'orifice urinaire. La pointe du pénis est formée par le corps spongieux.

Notons que, comme chez le Babouin, le pénis du Macaque est de type pendulus et très long, en rapport avec le gonflement péri-néal de la femelle.

De même que chez le Babouin et d'autres primates, le pénis du Macaque contient un vaculum ou os pénien. Il s'agit d'un os

élargi à sa partie proximale. Parallèle au long axe du pénis, il s'étend dorsalement à l'urètre dans la substance du gland. Son extrémité proximale est rattachée à la partie distale du septum qui joint les deux corps caverneux.

Cet os pénien peut atteindre 5 cm chez certains Macaques.

Les muscles du pénis sont au nombre de trois :

- le muscle bulbospongieux qui couvre le corps spongieux
- le muscle ischiocaverneux
- le muscle élévateur du pénis : dorsal au pénis, il correspond au ligament suspenseur du pénis chez l'homme.

2 - Le Scrotum

Il s'agit d'un sac cutané, semi-pendant et postérieur au pénis.

D - L'urètre du mâle

C'est le conduit joignant la vessie à l'orifice urinaire externe. On distingue trois parties :

- la partie prostatique : intrapelvienne, elle traverse la prostate. A ce niveau et de chaque côté de l'urètre prostatique, débouche le canal éjaculateur
- la partie membraneuse : entourée par les muscles du sphincter uro-génital
- la partie spongieuse : traverse le corps spongieux jusqu'au gland. Elle est entourée de tissu érectile et débouche à l'extérieur par le meat urinaire.

II - LES ORGANES GENITAUX FEMELLES

(26) - (44) - (47) - (61) -
(102)

I - Organes génitaux internes

A - Les Ovaires

Deux ovaires petits (1 x 0,7 cm), situés dans une capsule ovarienne largement ouverte entre deux replis du mésosalpens. La fixité de l'ovaire est assurée par :

- le ligament utéro-ovarien
- le ligament tubo-ovarien
- le mesovarium qui joint l'ovaire au ligament large
- le ligament suspenseur de l'ovaire où se trouvent les vaisseaux ovariens

B - Les oviductes

Il s'agit de deux tubes qui joignent l'utérus à l'ovaire. Chaque oviducte part de l'utérus au niveau de l'isthme et s'ouvre au niveau de l'ovaire par une trompe contournée à l'orifice en forme de fente.

L'oviducte est maintenu par le mésosalpens (dépendance du ligament large) et le ligament tubo-ovarien.

C - L'utérus

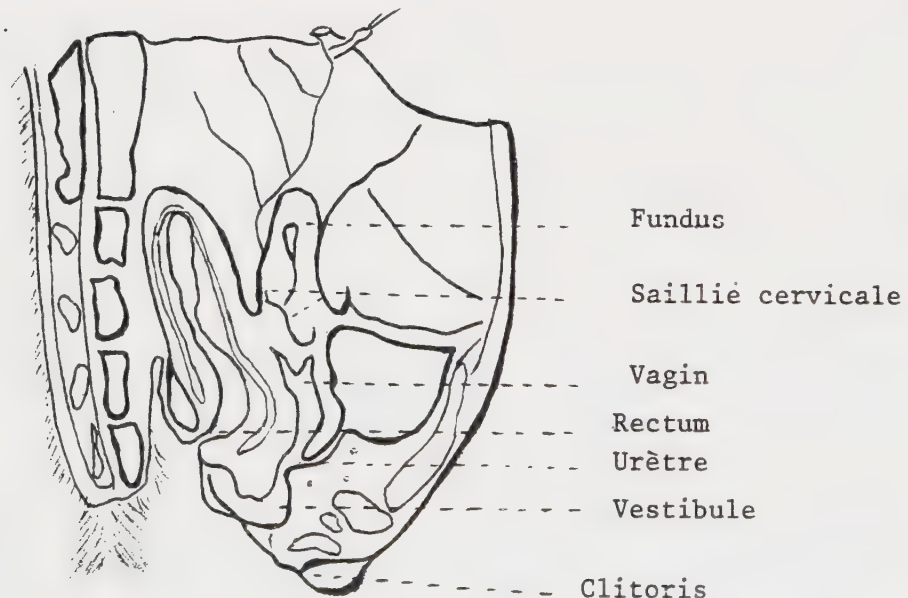
On distingue deux parties formant un utérus massif et cylindrique :

- une partie supérieure avec le fundus et le corps utérin
- une partie inférieure formée par un col à paroi épaisse et à replis compliqués. Le canal cervical n'est donc pas rectiligne et son trajet présente de fortes courbures dues à la présence de deux ou trois saillies de la paroi dans la lumière cervicale. Il faut noter que le col utérin fait fortement saillie dans le vagin.

En comparaison, le col utérin est plus complexe chez *Macaca Radiata* et *Sinica* que chez *Macaca Mulatta*.

Le volume de l'utérus varie selon la période du cycle menstruel, mais excède rarement 21 cm de long quand la femelle n'est pas gestante.

Moyens de fixité : les ligaments larges
les ligaments ronds à la jonction tubo-utérine



Vue sagittale médiane des organes génitaux d'une femelle *M. Mulatta* adulte (région pelvienne). Noter les saillies cervicales (d'après WISLOCKI 1933)

Structure histologique

.L'endomètre est la muqueuse utérine constituée de cellules cylindriques et de quelques cellules sécrétrices de mucus. Au niveau du corps utérin, la muqueuse comporte des glandes tubulaires et se trouve particulièrement épaissie dans la partie médiane où s'effectuera l'implantation de l'embryon.

.La lamina propria est une membrane formée de cellules réticulaires.

.Le myomètre est une épaisse paroi musculaire avec trois couches de fibres;

- une couche interne de fibres longitudinales
- une couche intermédiaire épaisse, de fibres circulaires et obliques et bien vascularisée (vaisseaux provenant du ligament large)

Remarque : la structure du col utérin est plus fibreuse. Les glandes de type muqueux y sont développées et secrètent tout au long du cycle. Elles secrèteront le bouchon muqueux au moment de la gestation.

D - Le vagin

C'est un canal à paroi épaisse et musculéux avec une muqueuse très repliée. La partie terminale du vagin s'élargit dans un profond vestibule en forme d'entonnoir.

Structure histologique

On distingue 4 couches :

- la muqueuse constituée d'un épithélium stratifié avec trois couches principales :
 - . une couche profonde de régénération cellulaire avec des cellules cylindriques et polyédriques
 - . une couche moyenne constituée de petites cellules parabasales et de cellules plus grosses et aplaties
 - . une couche superficielle de cellules squameuses plus ou moins kératinisées

Sous l'épithélium se trouve la lamina propria, réseau de fibres collagènes et de tissu élastique à rôle important lors de la parturition, dans la distension du vagin

- la sous-muqueuse est riche en vaisseaux sanguins
- la musculéuse avec des fibres circulaires au contact de la sous-muqueuse et des fibres longitudinales plus externes
- l'adventice est constituée d'une couche de tissu fibreux et dense fusionnant avec celles de la vessie ventralement et du rectum dorsalement.

II - Organes génitaux externes

A - Le vestibule du vagin

En forme d'entonnoir, il prolonge le vagin à partir de l'orifice urétral et s'ouvre à l'extérieur par les lèvres de la vulve.

L'orifice urétral est mieux caché que chez la femme et s'étend sur une papille élevée à la jonction du vagin et du vestibule.

Une saillie de la paroi du vestibule est décrite chez *Macaca Arctoïdes* (le Macaque brun) par FOODEN en 1967. Dans cette espèce, l'orifice urétral est plus près du clitoris et plus exposé que chez *Macaca Mulatta*. La saillie vestibulaire proprement dite a 2 cm de long, c'est une masse éllipsoïde qui s'avance ventralement du toit du vestibule.

B - Le clitoris

Situé à la commissure ventrale de l'ouverture vulvaire, c'est un organe assez petit dont le gland est entouré d'un prépuce.

C - Les lèvres vulvaires

Les petites lèvres pauvrement développées s'unissent pour former un prépuce bien qu'aucun fein ne soit présent.

Il n'existe pas de grandes lèvres (ni de Mont de Vénus)

D - Les callosités ischiales

Comme chez tous les catarrhiniens, la peau est épaissie par dessus les tubérosités ischiales, pour former des bourrelets. Elles constituent une aire de peau épaisse et glabre, bien définie, et sont attachées aux tubérosités ischiales par du tissu fibreux dense.

E - Le périnée

Le périnée, qui joint l'anus à la vulve, est recouvert d'une "peau sexuelle", aire tégumentaire qui rougit et se gonfle pendant le cycle menstruel en réponse à la stimulation oestrogénique. L'activité de la peau sexuelle est surtout très développée chez *Macaca Mulatta* (le Rhésus) par le rougissement (peu de gonflement) alors qu'elle est faible chez *Macaca Sinica* (le Macaque Toque) et *Macaca Radiata* (le Macaque bonnet chinois) excepté pendant la gestation ou une coloration rouge pourpre est évidente.

T R O I S I E M E P A R T I E

P H Y S I O L O G I E S E X U E L L E

et R E P R O D U C T I O N

Après avoir noté les aspects de la physiologie sexuelle du mâle, l'accent sera mis sur les aspects de la gamétogénèse et du cycle sexuel de la femelle. La reproduction du Macaque sera ensuite étudiée.

I - La physiologie sexuelle du mâle (9) - (11) - (25) - (26) - (29) - (66)

A - La spermatogénèse

C'est par ce phénomène que les cellules germinales se transforment en spermatozoïdes par plusieurs stades de développement incluant la multiplication des spermatogonies (stade mitotique), la transformation en spermatocytes I puis II avec réduction chromatique (stades méiotiques), la différenciation en spermatides (stade post-méiotique) puis en spermatozoïdes (stade de spermiogénèse).

Les cellules germinales les plus jeunes sont localisées à la membrane basale de l'épithélium séminifère et à la faveur de stades plus avancés, se rapprochent progressivement de la lumière de l'épididyme. Ce processus est décrit dans une séquence de trois phases : spermatocytogénèse, méïose et spermiogénèse.

Ce sont les hormones de l'antehypophyse, dites gonadotrophines qui stimulent la spermatogénèse, celle-ci commençant peu avant la puberté (3 ans chez Macaca Mulatta).

1 - La spermatocytogénèse C'est la prolifération des spermatogonies par mitoses et leur différenciation en spermatocytes I. Chez Macaca Mulatta, des spermatogonies sont distinctes chez le fœtus dès le 50e jour suivant la conception. Ces spermatogonies constituent alors :

- . des cellules souches de réserve
- . des cellules qui subissent d'emblée le processus de différenciation en spermatocytes.

Les cellules de réserve suppléeront les autres à mesure que se fera la différenciation.

2 - La phase méïotique : Chaque spermatocyte I formé subit la réduction chromatique par deux divisions de maturation, faisant passer le nombre de chromosomes de $2n$ (42) à n (21), et donne naissance à quatre spermatides (issus de deux spermatocytes II)

3 - La spermiogénèse : c'est la troisième phase de la spermatogénèse où chaque spermatide se différencie en un spermatozoïde qui est libéré dans la lumière du tube séminifère. La différenciation consiste en une suite de changements structuraux assez complexes (avec différenciation de l'actosome, formation du flagelle, élimination du cytoplasme). Les spermatozoïdes ainsi formés seront stockés dans la queue de l'épididyme où ils deviennent mobiles. Recouverts du facteur de décapacitation ("décapacitation factor" : DF), ils développeront leur aptitude à survivre in vitro et leur aptitude à la fertilisation de l'ovule dans le tractus génital femelle. Pendant l'éjaculation, les spermatozoïdes se trouvent mélangés aux sécrétions des glandes accessoires pour former le sperme.

Remarque : Cycle de l'épithélium séminifère

Dans une section histologique d'un tube séminifère, on distingue plusieurs étapes de développement à différents niveaux de l'épithélium, avec les cellules germinales les plus primitives près de la membrane basale et les cellules les plus différenciées près de la lumière du tube. Cependant, les cellules des étapes différentes ne sont pas réparties au hasard mais selon des séries de combinaisons bien établies. Chez Macaca Mulatta en particulier, douze combinaisons ont pu être établies d'après les travaux de CLERMONT et LEBLOND (1969). Cette suite d'étapes qui prend place dans une aire donnée de l'épithélium séminifère est appelée "cycle de l'épithélium séminifère" (la présence de ponts intercellulaires entre les spermatogonies est probablement un facteur de synchronisation du cycle).

B - Le sperme (34) -

Le sperme des Macaques est, comme celui des Babouins, caractérisé par une coagulation très rapide après l'éjaculation et complète en une minute. Des enzymes extraites de la prostate craniale chez le Rhésus semblent jouer un rôle dans cette coagulation.

1 - Caractères du sperme et des spermatozoïdes

On comparera chez trois espèces de Macaques, le volume de sperme émis en moyenne lors d'une éjaculation et la concentration moyenne en spermatozoïdes par ml de sperme :

ESPECES	VOLUME de SPERME en ml (moyenne)	CONCENTRATION en SPERMA- TOZOÏDES par ml de SPERME (x 10 ⁶) (moyenne)
M. Fascicularis	1,2	458,2
M. Mulatta	1,1	1069,2
M. Speciosa	1,6	468,2

(d'après ROUSSEL et AUSTIN - 1968)

Le tableau ci-dessous mettra en comparaison les dimensions des spermatozoïdes chez quatre espèces différentes de macaques.

	TETE		CORPS	FLAGELLE
	Longueur	Largeur	Longueur	Longueur
M. Fascicularis	7,74 μ	5,39 μ	14,71 μ	87,47 μ
M. Mulatta	7,31 μ	5,21 μ	13,57 μ	82,95 μ
M. Nemestrina	7,30 μ	5,27 μ	13,25 μ	83,10 μ
M. Speciosa	7,82 μ	5,64 μ	14,79 μ	93,38 μ

2 - Caractéristiques biochimiques du sperme et du spermatozoïde

Cas de Macaca Nemestrina :

- Fructose : 371 à 547 mg pour 100 ml
- Acide lactique : 40 à 109 mg pour 100 ml
- Acide citrique : 59 à 174 mg pour 100 ml

Par dissolution du coagulat avec la trypsine pendant une heure, on a un décroissement de la concentration en fructose et un accroissement de la concentration en acide lactique.

Chez Macaca Mulatta, les sécrétions vésiculaires contiennent des glycosidases (par exemple : mannosidase, glucuronidase) mais la présence de glucosidase ou de galactosidase n'a pas été prouvée. L'Innositol est présent à de fortes concentrations dans le plasma séminal du Rhésus (145 mg/100 ml).

On a pu isoler de la phosphofructokinase des spermatozoïdes de Rhésus, qui a un rôle de régulation dans la glycolyse. Les étapes métaboliques des spermatozoïdes sont similaires à celles observées chez les autres espèces de mammifères. Dans une étude complète sur le métabolisme du spermatozoïde du singe Rhésus, HOSKINS et PETERSON (1968) ont montré que le taux de fructolyse aérobie était élevé mais variable. Le taux de respiration endogène semblait comparable aux spermatozoïdes des autres espèces domestiques et les auteurs ont trouvé un mécanisme de décarboxylation du pyruvate indépendant de la respiration.

II - La physiologie sexuelle de la femelle

Son étude est très importante du point de vue pratique et sera faite selon les deux chapitres suivants :

- la gamétogénèse qui aboutit à la formation de l'ovule
- le cycle sexuel : activité génitale régulière dont le déroulement est lié à l'évolution du follicule ovarien.

1ère PARTIE : la GAMETOGENESE

(11) - (25)

A - L'ovogénèse ou évolution des cellules germinales

1 - Les cellules germinales

D'origine endodermique, ces cellules migrent vers la gonade dès le 33e jour de vie embryonnaire chez Macaca Mulatta. Dès le 40e jour il y a une prolifération épithéliale et les cellules germinales perdent leurs caractères distinctifs parmi les cellules épithéliales de la gonade.

2 - Différenciation ovarienne

Au commencement de la prolifération épithéliale, les gonades mâle et femelle sont indistinctes. L'ovaire définitif sera reconnaissable chez l'embryon du Rhésus (M. Mulatta) à partir du 46e jour. Les cellules épithéliales continuent à proliférer dans la zone périphérique de l'ovaire en développement et forment le cortex ovarien définitif entre le 50e et le 60e jour. Quelques unes des cellules du cortex ovarien s'élargissent alors pour former les cellules germinatives définitives ou ovogonies qui vont proliférer par mitoses successives. Ce processus commence tout près de la jonction cortico-médullaire et s'étend à la surface de l'ovaire.

Les plus petites cellules épithéliales mélangées aux ovogonies forment les cellules somatiques destinées à former les cellules de la granulosa qui recouvriront éventuellement les ovocytes I. Durant cette période, le cortex ovarien est envahi par du tissu de connection et des vaisseaux sanguins.

3 - L'ovogénèse prépubertaire et ses suites

L'ovogénèse diffère fortement de la spermatogénèse qui ne commence que juste avant la puberté. Au contraire, l'ovogénèse est terminée peu après la naissance : les ovogonies ont proliféré, se sont différenciées en ovocytes I (qui vont stagner dans le stade diplotène de la méiose entourés par une seule couche de cellules granulosiques, pour former les follicules primordiaux. La division méiotique ne reprendra qu'à la puberté au moment de l'ovulation.

Au cours de l'adolescence, une majorité d'ovocytes vont dégénérer et tout le long de la vie adulte de l'animal, le nombre des ovocytes diminuera du fait de l'atrésie. (le reste subira la fin de la division méiotique au moment de l'ovulation).

Le tableau ci-dessous montre l'évolution de la population germinative dans un ovaire de Rhésus de la vie embryonnaire à la vie adulte (d'après BAKER, 1966)

CELLULES GERMINATIVES par OVAIRE			
Age (après conception)	Cellules normales	Cellules atrésiques	TOTAL
- 2 mois	148.600	6.400	155.000
- 3 mois	692.000	104.500	796.500
- 4 mois	874.900	210.500	1.085.400
- 5 mois	1.098.200	660.800	1.759.000
- Foetus à terme	267.200	187.800	455.000
- Femelle impubère	-	-	162.000
- Multipare	-	-	20.000

B - La Folliculogénèse

1 - Les follicules ovariens

D'après GREEN et ZUCKERMAN (1951), on compte en moyenne 54.650 follicules (normaux ou atrésiques) par ovaire chez Macaca Mulatta adulte, depuis les follicules primordiaux (ovocytes primaires entourés d'une seule couche de cellules granulosiques aplaties) qui forment 90% de l'ensemble, jusqu'aux follicules de DE GRAAF.

- Le follicule primordial : il s'agit de l'ovocyte I au stade diplotène de la méiose, entourée de cellules granulosiques en une seule couche.

Le cytoplasme de l'ovocyte est parsemé uniformément de granulations jaunes de nature indéterminée. Le noyau contient des chromosomes assez particuliers que l'on trouve seulement chez les vertébrés non mammaliens et les invertébrés (chromosomes "lampbrush") Les cellules de la granulosa jouent un rôle actif dans la formation de la membrane pellucide. Le rôle de l'ovocyte à ce sujet est controversé.

- Le follicule évolutif : au moment de la puberté, des follicules primordiaux vont subir leur évolution lors de chaque cycle. Chez le singe Rhésus, on peut distinguer deux phases :

- une première phase où la croissance de l'ovocyte est rapide et corrélative de la croissance folliculaire
- une deuxième phase où il y a un accroissement considérable du volume du follicule, dû principalement à la formation de l'antrum, mais sans accroissement significatif, en corrélation du diamètre de l'ovocyte.

La plupart des follicules deviennent atrésiques avant d'atteindre un diamètre de 1 mm. Le follicule pré-ovulatoire, quant à lui, a un diamètre de 6 mm.

- Le follicule pré-ovulatoire ou follicule tertiaire :

A ce stade, l'ovocyte est bien protégé par une épaisse couche de cellules granulosiques. Puis, la mitose cesse dans les cellules de la granulosa qui sont maintenant séparées par des accumulations de liquide inter-cellulaire. Les espaces liquidiens confluent ensuite pour former l'antrum. Les cellules de la granulosa restantes forment le "Cumulus oophorus".

L'observation directe de l'ovaire de Rhésus par laparotomie montre que le follicule atteint un diamètre maximal de 8 à 10 mm juste avant l'ovulation. A ce stade, le follicule est appelé follicule de DE GRAAF et est entouré de deux couches de tissu conjonctif :

- la thèque interne, vasculaire
- la thèque externe, fibreuse.

L'ovocyte I dans le follicule est bordé par la membrane pellucide dont la formation a été envisagée plus haut.

- L'ovulation : le follicule est donc mûr et l'ovocyte I (2 n) va reprendre sa première division méiotique inachevée et donner naissance à deux cellules filles haploïdes (n) : l'ovocyte II et le globule polaire très petit.

A ce stade se produit l'ovulation ; le follicule exerce une trop forte pression qui fait se déchirer l'albuginée. Des hemorrhagies capillaires sous-jacentes se produisent, entraînant une anoxie des cellules de la granulosa et donc leur nécrose. Par la suite, le follicule se rompt et l'ovocyte II se trouve éjecté avec autour, la "corona radiata", couronne cellulaire essentielle dans le transport de l'ovocyte le long de l'oviducte.

Ce n'est qu'au moment de la fécondation, si elle a lieu, que se produira la deuxième division méiotique qui aboutit à la formation de l'ovule.

Remarque : l'Atrésie folliculaire

La majorité des follicules subit l'atrésie et cela peut se produire à tout moment. L'atrésie est une suite complexe de processus dégénératifs dont les causes sont inconnues. STURGIS (1969) a défini trois étapes de l'atrésie sur des follicules de Rhésus :

- . dans une première étape, il y a dissolution complète de la granulosa en 24 à 48 H., parfois un peu plus
- . la deuxième étape, bien entamée dès le 6e jour, est caractérisée par la dégénérescence de l'ovocyte, l'affaiblissement de l'activité de la thèque interne,
- . la troisième étape commence trois semaines après le début du processus et est complète en cinq semaines. A la fin de cette période, il ne persiste qu'une membrane hyaline réduite avec un petit espace clair contenant le vestige calcifié de l'ovocyte.

Des atrésies provoquées ont été faites sur des follicules ovariens, toujours chez le Rhésus, à l'aide des Rayons X. BAKER a montré dans ses travaux que les ovocytes des follicules primordiaux étaient moins sensibles aux effets des rayons X que ceux des follicules en croissance et que, d'autre part, il fallait une dose de rayons X plus importante, chez le Rhésus, pour détruire 50 à 100% des ovocytes, que chez les autres mammifères.

2 - Le corps jaune

Chez le Rhésus, après l'ovulation, tous les capillaires du réseau vasculaire de la thèque interne du follicule se développent dans la granulosa, dans les deux jours qui suivent. En quatre jours, la transformation des cellules de la granulosa en cellules lutéales est complète.

Le corps jaune atteint sa maturité entre le 7^e et le 9^e jour suivant l'ovulation. S'il n'y a pas de fécondation, les cellules lutéales vont subir une dégénérescence par rétrécissement et cytolise dès le 13^e jour après l'ovulation. En cas de fécondation, le corps jaune lutéal va devenir corps jaune de gestation au lieu de dégénérer. Vers le 22^e jour après l'ovulation, les cellules lutéales de la granulosa vont se réduire en volume et perdre leurs vacuoles. Les cellules de la thèque interne, quant à elles, restent inchangées en volume et en vacuolisation.

Cet état typique du corps jaune persistera jusqu'aux changements dégénératifs apparaissant dans les deux semaines précédant la parturition.

Notons que malgré sa vie longue, le corps jaune peut être enlevé dès le 25^e jour de gestation sans risque d'avortement.

Remarque : les corps jaunes atypiques Ces corps jaunes accessoires sont fréquents chez M. Mulatta (Rhésus) (CORNER, BARTHLMEZ et HARTMAN, 1936). Ces corps jaunes sont reconnaissables par la présence d'un ovocyte atrésique et sont considérés comme une forme de l'atrésie folliculaire dans laquelle les cellules luteales de la thèque interne ont envahi l'antrum. Ces corps jaunes atypiques sont fréquemment associés à la gestation.

2e PARTIE : le CYCLE SEXUEL

(51) - (56) - (125)

INTRODUCTION : Puberté - Saisons de reproduction

C'est au moment de la puberté que commence l'activité génitale cyclique. Chez le Macaque, la puberté apparaît vers 3-4 ans, avec des variations selon l'espèce (cf tableau). La jeune femelle macaque présente alors des cycles d'abord irréguliers et anovulatoires, puis plus réguliers par la suite. Le flot menstruel semble être au départ plus important que chez l'adulte.

Chez M. Mulatta, l'activité génitale cyclique avec menstruation et reproduction se poursuivra jusqu'à 17-20 ans.

Dans les conditions naturelles, la plupart des espèces de macaques présentent une activité génitale régulière toute l'année. Mais dans certaines espèces, il existe une saison de reproduction s'étalant le plus souvent d'Octobre à Avril (M. Fuscata). Quand les animaux sont en captivité, les conditions changent : M. Mulatta ne présente alors que des cycles réguliers d'Octobre à Avril, avec un maximum de conception entre Janvier et Mars, période où l'ovulation est la plus régulière.

	PUBERTE	SAISON SEXUELLE	LONGUEUR des CYCLES
M. Fascicularis	4 ans	toute l'année	25 - 39 j.
M. Fuscata	3-4 ans	Octobre à Avril	28 j.
M. Mulatta	3-4 ans	toute l'année (ovulation variable)	23 - 33 j.
M. Nemestrina	4 ans	toute l'année	29 - 33 j.
M. Radiata	3-4 ans	toute l'année	31 j.

Lorsqu'il existe des saisons de reproduction, il semble y avoir une adaptation à la pluie et à la quantité et la qualité de la végétation. En effet, les similitudes dans les cycles de reproduction de M. Sylvana (Gibraltar) et M. Fuscata (Japon) sont dues à des adaptations à l'environnement ; dans ces deux espèces situées à des latitudes différentes, le début de la saison sexuelle (Octobre) semble coïncider avec la décroissance automnale de la longueur du jour et la baisse de la température.

Notons qu'en ce qui concerne les naissances, celles-ci ont le plus souvent lieu à la fin du printemps et durant l'été (la gestation durant en moyenne 160 jours) car les cycles ovulatoires sont les plus réguliers pendant l'hiver.

A - Les phases du cycle sexuel (26)-(46)-(51)-(65)-(104)-(107)-(126)

Le schéma de déroulement du cycle sera simplifié de façon à bien mettre en évidence les trois phases principales :

- phase menstruelle (jour 1 à 5 d'un cycle de 28 jours)
- phase folliculaire (jour 6 à 14) et ovulation
- phase lutéale (jour 15 à 23)

Chacune de ces trois phases principales est caractérisée par des modifications cytologiques (variations des proportions de cellules présentes dans les sécrétions vaginales), histologiques (au niveau de la muqueuse vaginale et utérine) et par des modifications anatomiques plus ou moins apparentes selon l'espèce, de la peau sexuelle.

Le déroulement du cycle est axé sur l'ovulation et tous les événements survenant pendant le cycle sont consécutifs à l'action des hormones ovariennes dont la sécrétion dépend des gonadotrophines ante-hypophysaires elles-mêmes sous le contrôle du système nerveux central : c'est la régulation neuro-hormonale du cycle dont nous verrons les aspects chez le Macaque après avoir examiné le déroulement du cycle lui-même et les modifications qui l'accompagnent.

B - Les modifications au cours du cycle

Elles sont de trois ordres :

- Cytologiques
- Histologiques
- Morphologiques

1 - Les modifications cytologiques (12)-(17)-(51)-(95)-(121)

C'est par la méthode des frottis vaginaux et leur examen que l'on peut constater les modifications survenant le long du cycle. Nous décrirons en premier lieu les différentes cellules rencontrées dans l'examen des frottis.

a) Cytologie vaginale

Chez le Macaque, trois sortes de cellules peuvent être examinées :

- 1 des erythrocytes
- 2 des leucocytes
- 3 des cellules épithéliales avec quatre sortes de cellules dont les différentes couches composent l'épithélium vaginal :

- les cellules superficielles, apparaissent isolées le plus souvent et sont desquamées à partir de la couche la plus superficielle de l'épithélium vaginal. Notons que les oestrogènes ovariens provoquent leur kératinisation et donc que la présence de ces cellules kératinisées renseigne sur le degré d'activité oestrogénique.

Bien qu'il existe plusieurs types de ces cellules, elles apparaissent en général polygonales avec un petit noyau picnotique profondément coloré, à la structure discernable et souvent entouré d'un halo clair, un cytoplasme clair et transparent sans organites ni vacuoles.

La coloration par la méthode de PAPANICOLAOU fait apparaître le noyau bleu-gris et le cytoplasme rose-orangé le plus souvent (coloration eosinophile)

- les cellules intermédiaires, apparaissent seules ou en groupes sur les frottis et proviennent de la couche moyenne de l'épithélium vaginal. Ces cellules sont de taille moyenne et possèdent un grand noyau vésiculaire.

Par la coloration de PAPANICOLAOU, le cytoplasme apparaît rose-orangé dans 80% des cas (coloration eosinophile) mais dans les cas restants, le cytoplasme était coloré en bleu pâle ou gris (coloration cyanophile)

- . les cellules parabasales, paraissent très semblables aux cellules intermédiaires mais sont plus petites. Habituellement rondes ou ovales, elles possèdent un grand noyau vésiculaire profondément coloré au centre de la cellule. Ces cellules apparaissent en nappes sur les frottis et leur cytoplasme prend toujours la coloration cyanophile (bleu-gris) par la méthode de PAPANICOLAOU.

Elles proviennent de la partie la plus profonde de la couche moyenne de l'épithélium vaginal.

- . Les cellules basales, ce sont de petites cellules qui proviennent de la couche la plus profonde de l'épithélium vaginal mais qu'on ne retrouve pas sur les frottis vaginaux.

b) Modifications cytologiques au cours du cycle

Bien que variables selon l'espèce considérée, ces modifications surviennent dans des proportions similaires chez les différentes femelles macaques. Nous étudierons donc ces modifications sur un exemple : *Macaca Fascicularis* d'après les études de NARVAR et HAFEZ (1972).

Les frottis vaginaux effectués durant les trois principales phases du cycle de *M. Fascicularis* présentent les caractéristiques suivantes :

1 - Phase menstruelle (jour 1 à 5)

- . Erythrocytes présents en grand nombre mais qui dégénèrent à la fin de cette période,
- . Leucocytes polynucléaires nombreux et en augmentation,
- . Cellules épithéliales nombreuses, dans les proportions suivantes
 - ° cellules intermédiaires (42% des cellules épithéliales). Ce sont les plus nombreuses et elles présentent une coloration éosinophile dans 80% des cas
 - ° cellules superficielles (32% des cellules épithéliales). En nombre important ces cellules sont les plus grandes et apparaissent isolées avec une coloration le plus souvent éosinophile
 - ° cellules parabasales (26% des cellules épithéliales). Leur nombre est relativement important et c'est d'ailleurs la caractéristique de cette phase. Ces cellules sont donc plus petites en volume que les cellules intermédiaires et présentent une coloration cyanophile.

(toutes ces cellules sont mélangées à un mucus vaginal bleuté et abondant).

2 - Phase folliculaire (jour 6 à 14)

Cette période s'étale depuis la fin des menstruations jusqu'à l'ovulation. Les modifications cytologiques sont les suivantes :

- . Absence d'érythrocytes
- . Leucocytes en diminution de nombre
- . Cellules épithéliales en nombre important avec :
 - o des cellules superficielles qui deviennent les plus nombreuses et représentent jusqu'à 62% des cellules épithéliales pendant cette période
 - o des cellules épithéliales en nombre encore important quoique diminué. Elles représentent encore 1/3 de la population cellulaire épithéliale (37%)
 - o des cellules parabasales en forte diminution de nombre puisqu'elles ne représentent plus que 1% des cellules épithéliales.

Remarque : Aux environs de la moitié du cycle on a les plus forts pourcentages de cellules superficielles (62%) alors que les pourcentages de cellules intermédiaires et de cellules parabasales sont au plus bas. Ces critères cytologiques sont donc les indices de la période ovulatoire mais n'en indiquent pas le moment exact. Retenons que l'indice cytologique le plus valable du moment de l'ovulation semble être la kératinisation massive de l'épithélium vaginal et l'absence totale de leucocytes.

3 - Phase lutéale (jour 15 à 28)

Durant cette période on observe peu de modifications cytologiques :

- o les cellules superficielles sont toujours en nombre prédominant puisqu'elles représentent jusqu'à 83% de la population épithéliale. Très grandes en volume, elles présentent un cytoplasme mince et transparent et un noyau picnotique entouré d'un halo clair
- o les cellules intermédiaires ont diminué de nombre et ne représentent plus que 17% des cellules épithéliales
- o les cellules parabasales sont absentes
- o les leucocytes quant à eux réaugmentent en nombre.

Remarque : chez M. Mulatta les modifications cytologiques sont les mêmes quoique les pourcentages varient. On observe un accroissement graduel du nombre de cellules kératinisées tout au long du cycle jusqu'à une période de kératinisation massive survenant approximativement lors de la période ovulatoire.

c) Le mucus cervical

La sécrétion de mucus cervical est elle-meme variable tout au long du cycle du macaque.

Chez M. Fascicularis, la sécrétion de mucus démarre dans les deux jours suivant l'arrêt du saignement menstruel et continue environ 10 jours. Une sécrétion abondante est alors observée entre le 10e et le 14e jour d'un cycle de 28 jours, et peut même être collectée dans une seringue à tuberculination (chez M. Sinica et M. Radiata, le mucus cervical est à cette période de mauvaise odeur). Le mucus collecté a une apparence normalement claire et une consistance modérément visqueuse. Mais du fait de la kératinisation massive de cellules épithéliales en milieu de cycle, les sécrétions de mucus ont une apparence trouble. A partir de cette période, la sécrétion disparaît jusqu'à la fin du cycle.

En dehors de l'aspect cyclique de la sécrétion, l'examen microscopique du mucus permet de mettre en évidence une arborisation elle-même sujette à des variations cycliques : ces arborisations (semblables à l'aspect des feuilles de fougère) ne sont pas observées pendant la période menstruelle. Puis dans les deux jours qui suivent la fin du saignement, on remarque l'apparition d'une arborisation incomplète jusqu'au 10e jour du cycle, puis l'aspect typique en feuilles de fougère est graduellement établi pendant la période ovulatoire, mais sans changement significatif au moment de l'ovulation.

2 - Modifications histologiques (26)-(51)-(95)

a) Modifications de l'épithélium vaginal

Ces modifications cycliques sont en relation avec les modifications cytologiques étudiées plus haut.

- dans un 1er temps, après la menstruation, on a une prolifération de l'épithélium vaginal au niveau de ses différentes couches. Cette prolifération épithéliale correspond à la phase folliculaire du cycle. Puis, en rapport avec l'augmentation de la sécrétion d'oestrogènes par l'ovaire, les cellules de la couche superficielle subissent la kératinisation constatée par les frottis vaginaux.
- dans un 2e temps, qui correspond à la fin de la phase folliculaire (période de l'ovulation), la kératinisation de la couche superficielle est maximale.
- dans un 3e temps qui suit l'ovulation et correspond à la diminution de la sécrétion oestrogénique, l'épithélium vaginal connaît une brève phase de prolifération, sous l'influence de la progestérone sécrétée par le corps jaune, avant l'involution.
- dans un 4e temps qui correspond à l'apparition et au déroulement de la menstruation, l'épithélium vaginal subit l'involution : la couche superficielle et la couche intermédiaire disparaissent, seule la couche basale subsiste ainsi que la partie parabasale de la couche intermédiaire. C'est à partir de la couche basale que se fera la nouvelle prolifération épithéliale suivant la menstruation.

b) Modifications de l'épithélium utérin

Les changements cycliques de l'endomètre intéressent la muqueuse toute entière ainsi que les glandes endométriales et leur sécrétion. Ces changements peuvent être décrits selon plusieurs phases qui sont en rapport avec l'évolution du follicule ovarien et les sécrétions en hormones ovariennes. Ces différentes phases sont regroupées dans le schéma de la page où l'évolution schématique de la muqueuse utérine de M. Mulatta est en corrélation avec l'évolution du follicule ovarien puis du corps jaune.

Quatre phases peuvent être décrites chez le Rhésus :

1 - Phase de réparation et de prolifération glandulaire

Après la menstruation, l'épithélium utérin est reconstitué en 7 jours environ à partir de la couche basale de l'endomètre. L'épaisseur de la muqueuse va alors augmenter graduellement jusqu'au moment de l'ovulation.

Cette phase correspond au développement folliculaire et se trouve conditionnée par l'augmentation de la sécrétion oestrogénique. On assiste d'autre part à une prolifération des glandes endométriales qui se contournent et sécrètent un mucus et à un fort développement des artères de l'endomètre.

2 - Phase de lutéinisation

Au moment de l'ovulation, l'endomètre atteint son épaisseur maximale et se trouve prêt à recevoir l'ovule fécondé. Les glandes endométriales sont alors hypertrophiées et leur sécrétion muqueuse très importante.

Les artères sont très développées et spiralées irriguant au maximum l'endomètre hypertrophié.

Cette phase correspond à la formation du corps jaune qui sécrète la progestérone.

3 - Phase d'ischémie

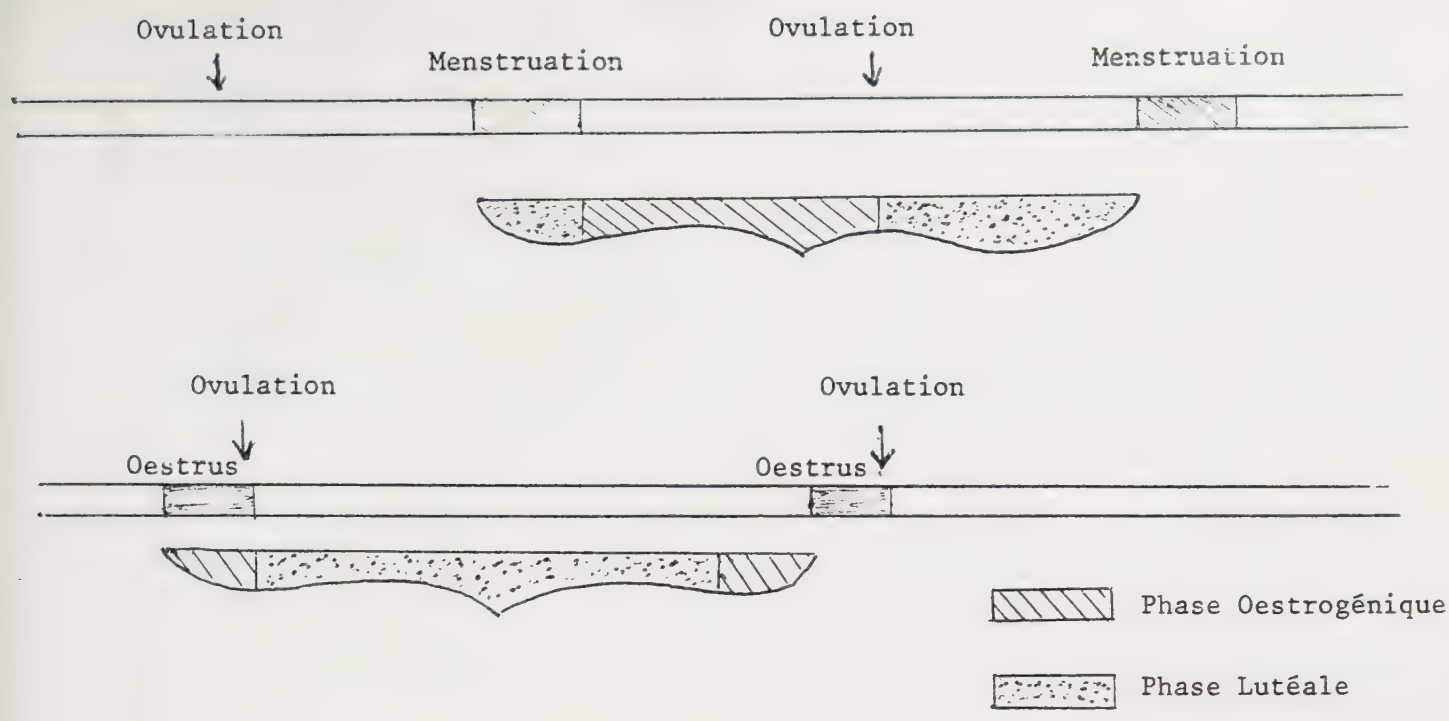
L'ovule n'est pas fécondé et disparaît ; la phase de lutéinisation est alors suivie d'une phase d'ischémie des artères spiralées provoquant l'arrêt de l'irrigation de l'endomètre. Il y a alors une perte de substance, cause primitive de la régression de l'endomètre.

Cette phase correspond à l'involution du corps jaune et, par suite, à l'arrêt de la sécrétion de progestérone.

4 - Phase de destruction

L'irrigation sanguine de l'endomètre se trouvant stoppée, le tissu endométrial se nécrose et s'escarifie, aboutissant à l'évacuation des couches épithéliales, mélangées au sang des artères et aux sécrétions glandulaires.

Cette phase de destruction ou menstruation correspond à la disparition du corps jaune et de la stimulation hormonale. Chez M. Mulatta, la menstruation dure de 1 à 10 jours, avec une moyenne de 2,6 jours. Le plus souvent il n'y a qu'un seul jour de saignement.



les phases oestrogéniques et lutéales pendant le cycle menstruel et oestral en relation avec l'ovulation, l'oestrus, la menstruation.



Changements de l'ovaire et l'endomètre pendant un cycle ovulatoire du Rhésus. L'épaisseur de l'endomètre augmente graduellement jusqu'au moment de l'ovulation. La phase lutéale est suivie par une perte de substance qui est la première cause de la régression prémenstruelle pendant l'ischémie. La régression est le prélude à l'extravasation et la perte de tissu endometrial. Pendant la réparation, l'épaisseur de l'endomètre recommence d'augmenter et les glandes à grossir.

3 - Modifications anatomiques (26)-(46)-(48)-(51)-(94)-(101)-(104)

Il s'agit du gonflement de la peau sexuelle, aire tégumentaire ano-génitale plus ou moins étendue selon l'espèce, qui survient régulièrement pendant le déroulement du cycle sexuel. Le gonflement est le plus souvent associé à un rougissement de la peau sexuelle et ces phénomènes sont sous le contrôle des hormones ovariennes.

Le gonflement et la coloration de la peau sexuelle peuvent être presque inexistants (*M. Radiata*), variables d'un cycle à l'autre et d'un individu à l'autre (*M. Mulatta*) ou très importants et comparables au cycle périnéal du Babouin (*M. Nemestrina*).

Avant d'étudier ces variations par espèce, nous présenterons le déroulement de modifications de la peau sexuelle, bien apparentes.

a) Modifications de la peau sexuelle au cours du cycle

On peut distinguer deux phases pendant le cycle :

1 - Phase de turgescence : Au moment de la menstruation, on observe un gonflement de la peau sexuelle, associé à un accroissement du poids du corps. Il se développe un oedème par rétention d'eau dans la région ano-génitale.

Chez *Macaca Mulatta*, on observe un gonflement et un rougissement progressifs intéressant les quartiers postérieurs jusqu'au creux poplité et parfois même le dos. Ventralement on observe un triangle rouge sur le pubis. La face et les mamelons deviennent aussi rouge vif.

L'intensité du gonflement et de la coloration atteint un maximum dans la troisième semaine suivant le début de la menstruation (c'est-à-dire au moment de la période ovulatoire). Cette phase correspond à la phase folliculaire du cycle et se trouve donc sous dépendance oestrogénique : une ovariectomie pratiquée lors du gonflement maximal provoque l'affaissement rapide de la peau sexuelle alors qu'au contraire, l'injection d'oestrogènes chez une femelle *Rhésus* ovariectomisée produit l'accroissement et la coloration de la peau sexuelle.

2 - Phase de déturgescence : Après l'ovulation, il se produit une diminution du gonflement et de la coloration. L'oedème ano-génital est résorbé, ce qui provoque un accroissement important de la quantité d'urine émise et une chute du poids du corps. La coloration disparaît avant l'écoulement menstruel. Cette phase correspond à la phase lutéale du cycle et se trouve sous dépendance progestéronique.

b) Variations selon l'espèce

Il apparaît que la localisation du gonflement et du rougissement, leur intensité, ainsi que leur moment d'apparition, est très variable selon l'espèce de Macaque considéré. Cet aspect des choses suggère l'existence de différences dans les mécanismes hormonaux gouvernant les modifications de la peau sexuelle. Il nous a paru intéressant de reproduire par le tableau de la page suivante les principaux chan-

E S P E C E	CHANGEMENTS CYCLIQUES de la PEAU SEXUELLE
M. Fascicularis (macaque crabier)	Gonflement gris-ardoise à la base de la queue, mais variable. Parait plus fréquent chez les jeunes femelles
M. Fuscata (macaque japonais)	La peau sexuelle rose devient rouge, en particulier chez l'adolescente. Le gonflement est moins fréquent
M. Maurus (macaque des cèlèbes)	2 types de gonflement : 1 - gonflement sphérique, rose, proéminent sur les callosités, cachant la queue et débordant la croupe 2 - gonflement rose, diffus sur les fesses et parfois sur le derrière des cuisses mais jamais sur la queue.
M. Mulatta (macaque Rhésus)	Gonflement et rougissement intense au moment de l'oestrus, impliquant les fesses et les hanches. Survient dans 50% des cas et parait plus prononcé chez l'adolescente. Le dos, la face, les mamelons peuvent se colorer.
M. Nemestrina (macaque queue-de-cochon)	Gonflement régulièrement visible avec rougissement intense lors de l'oestrus, impliquant les fesses et la base de la queue.
M. Radiata (macaque bonnet)	La peau sexuelle parait rouge brillant ou pourpre tout au long du cycle
M. Sinica (macaque queue-de-lion)	La peau sexuelle parait rouge-pourpre tout au long du cycle
M. Arctoïdes (macaque brun)	La peau sexuelle est colorée en rouge au moment de l'oestrus mais gonfle peu
M. Sylvanus (macaque Magot)	La peau sexuelle est bien gonflée au moment de l'oestrus et se trouve colorée en bleu-gris de même que la croupe

gements cycliques de la peau sexuelle survenant dans les principales espèces de Macaques. Les différences sont importantes d'une espèce à l'autre. Notons d'autre part qu'il existe des variations individuelles dans une même espèce, et d'un cycle sexuel à l'autre chez un même individu (M. Mulatta)

Remarque : Pendant la gestation, la peau sexuelle prend une coloration importante. Chez M. Sinica et M. Radiata, elle devient rouge pourpre, alors qu'elle est faiblement colorée pendant le cycle sexuel. Chez M. Mulatta elle devient d'un rouge intense.

C) Détermination pratique de l'ovulation (17)-(35)-(51)-(62)-(95)-(116)-(117)

La détermination du moment précis de l'ovulation est peu facile car aucun critère n'est vraiment spécifique. Au laboratoire on dispose de plusieurs méthodes pour tenter de déterminer le moment de l'ovulation et donc d'apprécier le moment optimal de la fécondation de l'ovule. Le plus souvent, on utilise plusieurs méthodes à la fois de façon à éviter l'inefficacité possible d'un seul critère. Notons d'emblée que le pic de réceptivité sexuelle de la femelle ne peut guère être utilisé que comme une indication d'une ovulation récente ou imminente, mais sans en préciser le moment. La réceptivité sexuelle atteint son maximum dès le 9^e jour du cycle chez M. Mulatta et M. Fuscata, et dès le 11^e jour du cycle chez M. Fascicularis. Mais encore une fois, réceptivité sexuelle n'est pas synonyme de fertilité.

Etudions les méthodes utilisées au laboratoire pour déterminer l'ovulation.

1 - Inspection de l'ovaire

Il s'agit par l'examen visuel de constater les modifications morphologiques survenant à la surface de l'ovaire, et plus particulièrement au niveau du follicule mûr, au moment de l'ovulation. Deux techniques sont utilisées :

o. Inspection de l'ovaire par laparotomie

il s'agit d'une intervention chirurgicale, donc difficilement renouvelable à intervalles proches sur un même animal, et qui ne permet pas de prévoir le moment exact de la rupture du follicule :

BETTERIDGE (1970) n'observait aucun changement particulier dans l'aspect du follicule de DE GRAAF sur les ovaires de M. Mulatta, dans les 24-48 H. précédant l'ovulation.

JOHANNSON (1968) avait par contre observé sur les ovaires de M. Mulatta, la présence de stigmates dans les deux jours précédant l'ovulation. Mais l'aspect de ces stigmates variait d'un follicule à l'autre, sans permettre un véritable diagnostic du moment de l'ovulation.

NARVAR et HAFEZ (1971) sur les ovaires de M. Fascicularis, ne pouvaient que constater le développement folliculaire puis la rupture du follicule mais à des moments différents sur des animaux présentant des cycles de même durée. La laparotomie a donc une valeur limitée dans son utilisation

pour l'inspection de l'ovaire, par le fait qu'elle ne permet pas de faire un diagnostic du moment de rupture du follicule.

o. Inspection de l'ovaire par laparoscopie

Cette technique est plus intéressante par les résultats obtenus, mais elle met en jeu un matériel important. Ce matériel permet des observations répétées sur un même animal à intervalles proches, et permet l'accumulation de photographies signant les phases de l'évolution du follicule.

La technique d'examen par laparoscopie a été définie par SEMM (1969) et se trouve maintenant bien établie, fournissant des résultats très précis.

JAVETT et DUKELOW (1970) ont appliqué la technique à des femelles *M. Fascicularis* pendant 6 mois. Une incision peri-ombilicale permettait le passage du laparoscope, puis l'examen des deux ovaires et leur photographie à intervalles réguliers. Ces intervalles d'examen variaient de 6 à 24 H. à partir du 12^e jour du cycle, et les observations ont permis de bien constater la progression du développement folliculaire et le gonflement généralisé de l'ovaire pendant 18 à 24 H. jusqu'à la formation d'un corps hémorragique. La présence d'un vaisseau enroulé à la base du follicule et de vaisseaux plus petits, ainsi que la présence d'un vaisseau sur la membrane folliculaire, donnaient des indications dignes de confiance sur l'imminence de l'ovulation. Par la suite, le diagnostic approximatif du moment de l'ovulation pouvait être établi par un simple examen laparoscopique comparé aux photographies du follicule, établies à intervalles réguliers. D'autres études faites sur *M. Fascicularis* ont permis de mieux définir les changements caractéristiques de l'aspect du follicule 2 jours avant l'ovulation, puis l'apparition des vaisseaux sanguins définis précédemment, et cette fois la formation d'un aire translucide ou stigmate, sur chaque portion du follicule divisé par un vaisseau sanguin. Ces changements précèdent de quelques heures l'ovulation et en permettent donc un diagnostic précis. Tout de suite après l'observation on observe une hémorragie généralisée de la paroi folliculaire, l'occlusion des stigmates puis l'aplanissement de la paroi. (DUKELOW, HARRISSON, RAWSON et JOHNSON, 1971).

Avec l'examen laparoscopique on a donc une méthode utilisable à l'identification précoce du follicule en développement et à la prédiction du moment de l'ovulation.

2 - Examen du mucus cervical et des frottis vaginaux

- Le mucus cervical

Nous avons vu précédemment que l'examen du mucus cervical permettait de mettre en évidence une arborisation établie graduellement à partir du 10^e jour du cycle. C'est au moment de l'ovulation que l'on obtient un aspect caractéristique en feuille de fougère. Quoiqu'indicatif de la période d'ovulation, cet aspect du mucus cervical n'est

pas significatif car il n'y a pas un changement d'aspect directement en rapport avec le moment même de l'ovulation.

- Les frottis vaginaux

Précédemment, nous avons vu que l'examen des frottis vaginaux permettait de constater les modifications cytologiques tout au long du cycle. Bien que les variations cytologiques soient régulièrement les mêmes au moment de la période ovulatoire, avec en particulier une prédominance de cellules kératinisées desquamées de la couche superficielle de l'épithélium vaginal, il n'y a pas de modifications typiques au moment de la rupture du follicule.

3 - Examen de la température basale du corps

Une prise de température journalière tout au long du cycle de la femelle macaque permet de constater, le jour de l'ovulation, une augmentation de la température du corps, qui restera légèrement au-dessus des températures préovulatoires jusqu'à la menstruation. Cette méthode, si elle est bien effectuée, permet de connaître assez régulièrement le jour de l'ovulation.

4 - Mesure des taux d'hormones ovariennes

Nous verrons, dans le paragraphe suivant, comment s'effectue la régulation neuro-hormonale du cycle, mais on peut préciser dès maintenant que les taux d'hormones ovariennes (oestrogènes et progestérone) sont variables selon la phase du cycle sexuel et au moment de l'ovulation en particulier. Ces variations apparaissant régulièrement à chaque cycle, on peut prévoir l'imminence du jour de l'ovulation.

- Concentration en oestrogènes plasmatiques

On constate que les taux d'oestrogènes augmentent régulièrement jusque dans les deux jours qui précèdent l'ovulation. A ce moment, on observe une forte baisse des taux d'oestradiol et d'oestione.

- Concentration en progestérone du plasma périphérique

Les mesures des taux de progestérone plasmatique tout au long du cycle ont permis de mettre en évidence une forte augmentation de ce taux le jour précédant l'ovulation chez M. Mulatta (JOHANNSON, 1968). La détection du pic de progestérone permet donc de prévoir l'imminence du jour de l'ovulation.

D) La régulation neuro-hormonale du cycle sexuel

Considérations générales

(2)-(3)-(4)-(8)-(26)-(28)-(41)-(42)-(51)-
(58)-(67)-(69)-(70)-(109)-(125)

Pendant la saison sexuelle, les cycles se succèdent régulièrement avec, dans chaque cycle, une alternance de l'augmentation et de la diminution de la réponse de la femelle à l'accouplement.

Lors de chaque cycle, l'endomètre utérin subit des changements de structure de par l'action des hormones ovariennes (oestrogènes et progestérone), dont la sécrétion est directement régulée par l'action des gonadotrophines ante-hypophysaires (FSH et LH). Tandis que les gonadotrophines stimulent la sécrétion des hormones ovariennes, celles-ci ont un effet stimulateur (feed-back +) ou inhibiteur (feed-back -) selon les circonstances sur ces mêmes sécrétions hypophysaires. Cette interrelation hormonale entre les gonades et l'antehypophyse met en jeu le système nerveux central.

Le système nerveux central régularise le déroulement périodique du cycle sexuel et influence aussi l'ovulation en réponse à des facteurs extérieurs variés, tels que les changements saisonniers et toutes sortes de stimuli. Les mécanismes nerveux de régulation se situent à différents niveaux :

- 1 : L'hypothalamus, situé dans le Diencéphale provoque les sécrétions des gonadotrophines par l'intermédiaire des Releasing Factors (RF). D'une certaine manière, les hormones ovariennes sont responsables par leur taux de concentration, de la libération de ces Releasing Factors.
- 2 : Le reste du système nerveux central où se situent les autres mécanismes régularisant les cycles et l'ovulation influence la fonction de l'hypothalamus en réponse à des facteurs extéroceptifs.

Après ces considérations applicables à l'ensemble des mammifères, nous verrons les aspects plus particuliers de la régulation neuro-hormonale des cycles du Macaque et en particulier chez Macaca Mulatta, où les études les plus nombreuses ont été faites.

1 - La régulation endocrinienne des cycles et de l'ovulation

Nous considérons quatre phases importantes dans le cycle (28 jours) :

- Phase folliculaire
- Phase d'ovulation
- Phase lutéale
- Phase menstruelle

a) Phase folliculaire

- Chez Macaca Mulatta, la croissance du follicule ovarien est stimulée par la FSH : on constate en effet une forte concentration de FSH dans la glande ante-hypophysaire à partir du 9e jour du cycle et jusqu'au milieu du cycle. La concentration

en LH est aussi importante et commencera à s'élever fortement à la fin de cette phase (jour 10 à 11)

- Les taux de progestérone dans le plasma sont à des niveaux indétectables (moins de $0,2 \mu\text{g/ml}$ de plasma)
- Les taux d'oestrogènes dans le plasma sont les suivants :
 - o 17β oestradiol : jour 1 à 6, les taux atteignent 50 à $75 \mu\text{g/ml}$ plasma
jour 9, les taux atteignent $150 \mu\text{g/ml}$ de plasma
jour 11 les taux atteignent $350 \mu\text{g/ml}$ de plasma
 - o Oestrone : l'augmentation est parallèle à celle de l'oestradiol mais les taux ne représentent que 20% de ceux vus précédemment.
 - o Oestriol : indétectable pendant tout le cycle

Ces concentrations d'oestrogènes plasmatiques sont réfléchies par leur excrétion urinaire mais le rapport oestradiol/oestrone est alors l'inverse de celui trouvé dans le plasma. On trouve donc dans l'urine des taux d'oestrone très importants (jusqu'à $8 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) alors que les taux d'oestradiol sont bien plus faibles.

b) Phase ovulatoire

- La concentration en FSH est en baisse
- La concentration en LH est en hausse importante dans la glande pituitaire et dans le plasma, et atteint un pic le 11e jour qui correspond à 20-30 fois la concentration de base. Ce pic de LH précède l'ovulation de 24-48 H. et ce flot de LH se trouve lui-même précédé d'une courte baisse dans le plasma, baisse qui correspond à la première augmentation des taux d'oestrogènes circulants (effet feed-back θ)

On estime que la décharge pré-ovulatoire de LH provoque l'ovulation.

- Le taux de progestérone circulante commence à augmenter un jour ou deux avant l'ovulation pour atteindre un plateau (3 à $4 \mu\text{g/ml}$ de plasma) et décroître légèrement le jour de l'ovulation.
- Les taux d'oestrogènes augmentent régulièrement, puis on enregistre une diminution abrupte 1 jour ou 2 avant l'ovulation.
 - o les taux d'oestradiol diminuent jusqu'à moins de $20 \mu\text{g/ml}$ de plasma
 - o les taux d'oestrone diminuent en conséquence dans le plasma et l'excrétion urinaire décroît au moment de l'ovulation ou très peu de temps après.

En résumé, il apparaît que dans cette phase, l'augmentation du taux d'oestrogènes provoque la sécrétion de LH, elle-même responsable de l'ovulation. Mais le taux précis des hormones ovariennes nécessaires pour provoquer la sécrétion de LH est mal connue. D'autre part, on ne sait pas si, dans le cycle normal, les effets feed-back des hormones ovariennes sont accomplies par l'action indépendante de chacune d'elles ou si elles agissent en synergie.

c) Phase lutéale

- La concentration plasmatique de LH est donc fortement diminuée après l'ovulation et redescend à des niveaux très bas pendant toute la phase lutéale.
- Juste après l'ovulation, les taux en progestérone plasmatique atteignent des valeurs maximales (4-6 μ g/ml de plasma). Ces valeurs vont stagner pendant 7 jours environ, puis les taux vont décroître brusquement jusqu'à des taux indétectables, à peu près 3 jours avant le début de la menstruation.

Notons que chez la femme, les concentrations en progestérone sont 3 à 4 fois plus hautes pendant la phase lutéale que celles observées chez le Rhésus.

- D'autre part, la concentration de l'urine en androstérone est augmentée pendant la phase lutéale. Cette augmentation vient du fait que l'androstérone est un métabolite de la progestérone.
- En ce qui concerne les oestrogènes, on constate une très forte baisse de l'excrétion urinaire d'oestrone.

d) Phase menstruelle

Au moment de la menstruation :

- La concentration en progestérone plasmatique est devenue bien plus faible ; cette baisse a démarré 3 jours avant la menstruation.
- La concentration en oestrone dans l'urine reste faible, mais il n'y a pas de chute sensible de l'excrétion urinaire d'oestrone qui corresponde au début de la menstruation.
- Les taux de LH dans le plasma coïncident avec ceux mesurés pendant la phase folliculaire et les baisses des taux d'hormones ovariennes ont coïncidé avec la baisse du taux de LH dans le plasma.

Remarque : Pendant tout le cycle, on a une similitude qualitative des variations observées chez le Rhésus avec celles observées chez la femme ; les différences résident dans les quantités d'hormones trouvées et sont mineures.

2 - La régulation hypothalamique de la fonction endocrine

Les expériences qui ont permis la mise en évidence de cette régulation ont été faites pour la plupart sur le singe Rhésus (M. Mulatta). ANANDK. (1957) sur M. Mulatta, démontrait le rôle de l'hypothalamus par une série de stimulations électriques d'une heure par jour. L'ovulation était ainsi obtenue 3 à 5 jours après la menstruation. Comme les stimulations des autres régions du système nerveux central

ne provoquaient pas d'ovulation, il apparaissait que les mécanismes régularisant l'ovulation étaient circonscrits à la région antero-médiane.

Depuis on a pu montrer que la sécrétion des gonadotrophines (FSH et LH) était sous le contrôle des Realising Factors (FSH - RF et LH - RF) de nature polypeptidique et produits par l'hypothalamus dans une aire déterminée.

Il existe deux schémas d'intervention des mécanismes de régulation hypothalamique :

- un schéma met en jeu des structures cellulaires qui produisent les realising factors en fonction des taux d'hormones ovariennes détectés,
- un schéma met en jeu des substances humorales qui permettent le transport de substances hormonales à partir de l'hypothalamus. Il s'agit du sang et du liquide cérébro-spinal.

a) Les structures cellulaires (d'après ANAND, KUMAR, 1971)

Quatre types de cellules ont pu être décrits chez le Rhésus :

- les neurones neuro-sécréteurs : leurs axones se terminent pour la plupart sur la paroi des vaisseaux de l'éminence médiane. Les realising factors synthétisés dans ces neurones cheminent par les axones et parviennent dans ces vaisseaux sanguins qui joignent l'éminence médiane à la Pars Distalis de l'hypophyse. Pour certains auteurs, certains de ces neurones seraient sensibles aux variations des taux d'oestrogènes dans l'organisme et transmettraient les impulsions appropriées aux neurones voisins producteurs de RF
- les cellules épendymaires : Ces cellules sont situées au niveau du troisième ventricule, dans la région antérieure de l'hypothalamus. Elles sont caractérisées dans leur aspect par la présence de processus basaux dont quelques uns, chez le Rhésus, se terminent sur les vaisseaux sanguins dans la région de l'éminence médiane, tandis que les autres sont en contact direct avec les cellules de la pars distalis.

Les cellules épendymaires possèdent d'autre part des projections bulbeuses sur leur surface ventriculaire et cela uniquement chez les femelles Rhésus adultes. On a pu constater que ces projections bulbeuses variaient en volume en fonction des périodes du cycle :

- pendant la période préovulatoire leur volume augmente (taux élevé d'oestrogènes)
- pendant la menstruation, leur volume régresse (taux d'oestrogènes au plus bas)

D'autre part, on a pu constater que le volume de ces projections regressait après l'ovariectomie alors qu'il pouvait augmenter après l'administration d'oestrogènes.

De même, l'administration de contraceptifs par voie orale entre le 5e et le 20e jours du cycle d'une femelle Rhésus provoque la régression de ces projections bulbeuses en même temps qu'elle inhibe l'ovulation.

Notons que chez le Rhésus mâle il y a deux couches de cellules épendymaires séparées par un espace distinct, alors que chez la femelle ces deux couches sont liées. En outre, les cellules de la seconde couche possèdent des microvillosités sur leur surface apicale chez le mâle. Il y a donc des différences de structure d'un sexe à l'autre, différences liées aux variations de la physiologie sexuelle.

Les cellules épendymaires agiraient comme récepteurs vis-à-vis des oestrogènes contenus dans le liquide cérébro-spinal (KNOWKS, ANAND, KUMAR, 1969) ou comme transporteurs de realising factors vers l'éminence médiane (KNIGGE et SCOTT, 1969).

Bien que le rôle de ces cellules soit loint d'être clair, on admet qu'elles ont une fonction endocrine pour les raisons suivantes :

- la physionomie structurale des cellules épendymaires est indicative de leur fonction d'absorption et de sécrétion,
 - les cellules épendymaires montrent des différences de structure associées à la maturité sexuelle, au sexe des adultes et aux étapes du cycle sexuel de la femelle.
- Les cellules glandulaires : Ces cellules se trouvent situées, chez le Rhésus, parmi les cellules épendymaires, le long du plancher du 3e ventricule dans le tubercinereum antérieur.

Le contenu glandulaire de ces cellules est absent chez la femelle impubère. Chez la femelle adulte, ces cellules sont chargées de granules pendant la période préovulatoire du cycle, alors qu'elles sont dépourvues de granules pendant la menstruation. Cet aspect des choses est apparemment en rapport avec l'activité sécrétrice de ces cellules glandulaires.

Du fait de leur présence uniquement chez l'adulte, de leur localisation dans une zone dont la stimulation provoque l'ovulation, et de leur variation structurale cyclique, on admet que ces cellules secrètent les RF

- Les cellules de la pars tuberalis : De structure particulière, ces cellules semblent avoir une activité neurosécrétrice variable selon la période du cycle. Sous contrôle nerveux direct, elles sont probablement impliquées dans la régulation hypothalamique.

b) Les voies humorales

- La maille vasculaire hypothalamo-antehypophysaire

On a pu démontrer l'importance fonctionnelle de ce système porte dans la régulation nerveuse de la sécrétion antehypophysaire. Avant d'en voir les modalités, nous ferons une courte description de l'hypophyse du Rhésus.

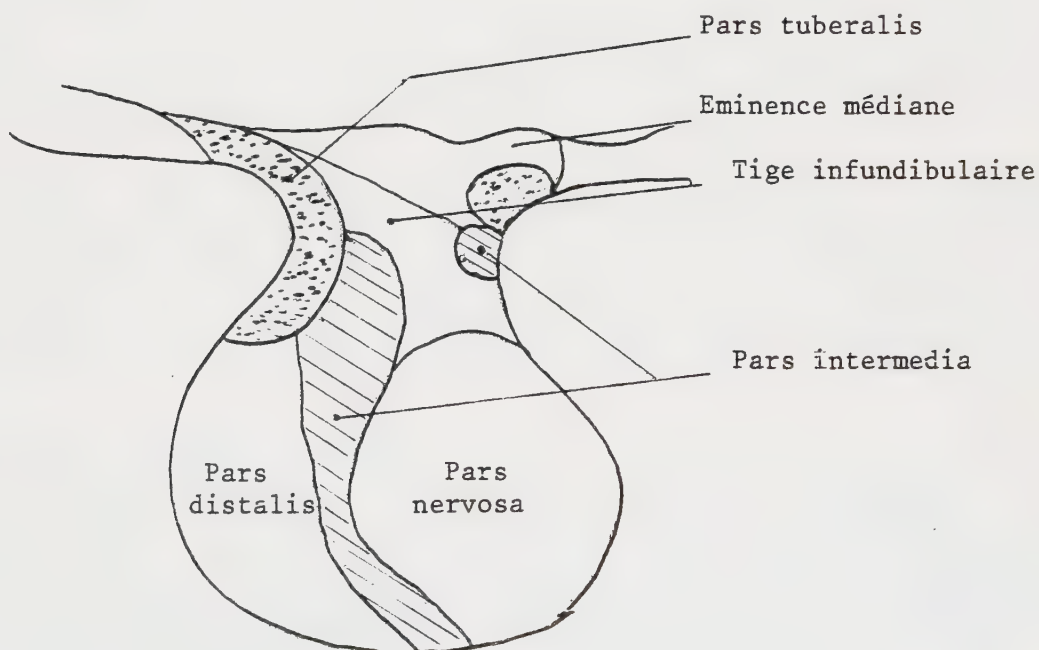
On distingue :

- la post-hypophyse
- l'antehypophyse qui nous intéresse ici et comprend,
 - . la pars distalis avec les cellules basophiles, sources de gonadotrophines,
 - . la pars tuberalis, presque'inexistante chez le Macaque,
 - . la pars intermedia, peu développée.

(Les trois parties citées ci-dessus sont constituées de tissu glandulaire)

La maille vasculaire est située dans l'éminence médiane qui est différenciée à partir du tissu nerveux central, et forme une partie de la surface ventrale de l'hypothalamus.

L'éminence médiane joint la tige infundibulaire elle-même différenciée à partir du tissu nerveux.



Représentation schématisée de l'hypophyse du Rhésus.

Dans l'éminence médiane, le plexus vasculaire s'anastomose à des vaisseaux porte qui descendent dans la pars distalis où ils se dispersent par des sinusoides en trelaçant les cellules sécrétrices de gonadotrophines. Le sang qui quitte ces sinusoides coule à travers des sinus veineux, puis rejoint la circulation.

Chez le Rhésus, la transection de la tige hypophysaire et la mise en place d'une membrane imperméable pour prévenir la régénération des vaisseaux porte, a permis de montrer par l'examen histologique de la pars distalis une nécrose massive dans le lobe antérieur de l'hypophyse, montrant donc que l'apport sanguin dans ce territoire était bien effectué par les vaisseaux hypothalamo-antehypophysaires. De plus, la transection de l'hypophyse était suivie de la perte de l'activité ovarienne cyclique chez le Rhésus.

Il apparait donc que les vaisseaux porte amènent les facteurs essentiels nécessaires au fonctionnement normal de la pars distalis. L'aspect des capillaires situés dans la partie supérieure de la tige infundibulaire et dans l'éminence médiane, avant le drainage vers le système porte, montre un enroulement complexe de ces capillaires qui suggère un fort ralentissement du flot sanguin arrivant d'une branche de l'artère hypophysaire supérieure. Les realising factors font alors leur entrée dans la couche capillaire. Signalons pour finir qu'on a décrit cinq types de structures vasculaires dans l'éminence médiane du Rhésus avec une connection de point en point entre les zones particulières de l'éminence médiane et les parties spécifiques de l'antehypophyse, et que d'autre part le flot sanguin à travers le système porte se dirige de l'hypothalamus vers l'antehypophyse.

En résumé, les realising factors responsables de la sécrétion des gonadotrophines, sont transportés de l'éminence médiane vers la pars distalis par le système porte. L'éminence médiane où se fait l'emmagasiner, puis la décharge des RF provenant des structures cellulaires de l'hypothalamus, représente donc un passage indispensable pour l'instigation de l'activité ante-hypophysaire.

- Le liquide cérébro-spinal

Chez le singe Rhésus, on a mis en évidence la présence d'oestrogènes dans le liquide cérébro-spinal quelques heures après l'injection de ces substances dans l'organisme. D'autres composés stéroïdiens peuvent traverser la barrière méningée et arriver dans le liquide cérébro-spinal quelques heures après l'administration de ces composés à des singes intacts ou ovairectomisés.

Bien que tout ne soit pas clair, la relation entre le liquide cérébro-spinal contenant des hormones stéroïdes qui vont influencer l'intensité de la sécrétion de gonadotrophines (effet feed-back) et la structure de la surface ventriculaire des cellules épendymaires qui subit des variations selon le taux de stéroïdes, laisse à penser que le liquide cérébro-spinal serait une voie humorale d'importance pour la mise en jeu des mécanismes feed-back engendrés par les taux d'hormones ovariennes.

3 - Les systèmes feed-back

Les systèmes feed-back permettent de régulariser les sécrétions de gonadotrophines selon l'importance des concentrations d'hormones ovariennes. Le feed-back est d'effet positif ou négatif :

- Exemple de feed-back négatif : une augmentation de la concentration en oestrogènes, stimulée par la sécrétion de FSH, provoque en retour une diminution de cette sécrétion de FSH
- Exemple de feed-back positif : l'augmentation de la concentration en progestérone, stimulée par la sécrétion de LH, provoque une augmentation de cette sécrétion.

L'action feed-back des hormones ovariennes se fait au niveau de sites réceptifs localisés dans la région basomédiale de l'hypothalamus (éminence médiane, noyaux ventromédians) et au niveau de l'antehypophyse. Les études faites sur le Rhésus ont confirmé l'importance de cette région dans l'intégrité du cycle oestral.

Chez le Rhésus, on a pu définir quatre voies principales de feed-back :

- les deux premières voies font agir les hormones ovariennes sur les sites réceptifs de l'hypothalamus, provoquant la régularisation de la sortie des realising factors vers la pars distalis de l'antehypophyse,
- la troisième voie fait agir les hormones ovariennes directement sur les structures de la pars distalis, affectant ainsi la libération des gonadotrophines,
- la quatrième voie fait agir les gonadotrophines elles-mêmes sur la libération des realising factors.

Remarque : Chez le mâle, la région basomédiane de l'hypothalamus est sensible aux augmentations en androgènes et en oestrogènes. Cependant, aucun oestrogène, ni aucun androgène, n'affectent le flot de gonadotrophines chez le mâle. Il existe donc un dimorphisme sexuel à ce niveau de l'hypothalamus.

Application de l'effet feed-back : contrôle de la sécrétion de LH

Contrôle de la sécrétion tonique de LH : L'ovariectomie faite chez le Rhésus provoque dans les deux jours qui suivent une élévation du taux de LH dans le plasma, correspondant à l'intégration de décharges rythmiques de cette hormone par l'antehypophyse.

Inversement, l'injection intra-veineuse de 17β oestradiol provoque une baisse rapide dans la concentration plasmatique de LH. La sécrétion rythmique va redémarrer après une interruption dont la durée est directement en rapport avec la dose d'oestradiol administrée.

On constate d'autre part que l'effet des oestrogènes peut être reproduit par des injections d'adrenergiques ou de dopaminergiques. En résumé, le contrôle de la sécrétion tonique de LH peut être expliqué par un effet feed-back négatif. Ce système inclue les oestrogènes comme inhibiteur majeur et un constituant dopaminergique ou adrenergique localisé dans l'hypothalamus.

Contrôle de la décharge de LH : Le système précédent, s'il contrôle la sécrétion rythmique de LH, ne peut en provoquer la décharge.

Il a été démontré que l'administration d'oestrogènes au 3e jour du cycle à des femelles Rhésus intactes, provoque une décharge de LH dans les 48 heures qui suivent. Dans ce cas, le système feed-back ne met pas en jeu une concentration seuil d'oestrogènes, mais un accroissement soutenu de leur taux induisant la décharge de LH.

D'autre part, la progestérone qui est inefficace à bloquer la sécrétion tonique de LH, inhibe complètement la décharge induite par l'accroissement du taux d'oestrogènes. C'est pour cette raison qu'il ne peut pas y avoir de décharge de LH pendant la phase lutéale du cycle.

Remarque : Coexistence des deux systèmes. Chez des macaques ovariectomisés on a implanté des capsules de 17 β oestradiol qui permettaient d'obtenir un taux de circulation d'oestrogènes proches de celui normalement observé pendant la phase folliculaire du cycle. Initialement on observe une baisse de concentration de LH dans le plasma (effet feed-back négatif). Si à ces mêmes animaux on injecte une dose d'oestrogènes aboutissant à un accroissement soutenu du taux de stéroïdes plasmatiques, on observe une décharge de LH peu après (effet feed-back positif). Il y a donc au niveau de l'ovaire un véritable mouvement d'horlogerie qui, par l'intervention de tous ces systèmes, détermine le moment de l'ovulation.

4 - Facteurs exteroceptifs et régulation du cycle

Le système nerveux central perçoit les variations extérieures par les impulsions des organes sensitifs. Les signaux appropriés sont alors transmis jusque vers l'hypothalamus et peuvent provoquer une modification des mécanismes neuro-endocriniens.

Ces facteurs exteroceptifs sont les mêmes que ceux décrits chez le Babouin :

- o les changements saisonniers : Il existe en effet chez les Macaques des saisons de reproduction ou des périodes d'ovulation optimale correspondant aux cycles les plus réguliers. Ces périodes correspondent le plus souvent aux mois d'hiver, mais les changements ne sont pas toujours reproductibles au laboratoire.
- o les perturbations psychiques : Les animaux sont fortement perturbés au moment de leur capture et de leur transport. Ce véritable stress provoque des modifications très profondes de la régularité des cycles et de l'ovulation.

- Stimuli coïtaux : Il semble que la stimulation coïtale facilite l'ovulation, mais elle n'est pas fondamentale comme chez la lapine.
- Stimuli odorifères : Les sécrétions vaginales des Macaques, dépendant des oestrogènes ovariens, exagèrent l'interaction sexuelle. Ces stimuli odorifères affectent indirectement l'ovulation en fournissant la base du stimulus coïtal.

5 - Régulation extra-hypothalamique

En dehors de l'hypothalamus, trois régions du système nerveux central peuvent influencer la sécrétion des gonadotrophines. Il s'agit de l'amygdale, de l'hippocampe et de la glande pinéale dont les rôles sont surtout bien connus chez la ratte.

E) Applications au Laboratoire : Induction de l'ovulation -

Maitrise du cycle -

1 - L'induction de l'ovulation (35)-(56)-(96)-(97)-(118)-(121)

Les hormones et les mécanismes qui permettent le déroulement régulier du cycle et sa répétition sont maintenant bien connus.

Au laboratoire, il est maintenant possible de provoquer l'ovulation chez des femelles dont le cycle sexuel est irrégulier ou inexistant à partir d'injections hormonales.

- Principe de l'induction par les gonadotrophines humaines

Dès 1957, une méthode utilisée par VAN WAGENEN et SIMPSON a permis l'ovulation chez M. Mulatta par des injections de gonadotrophines humaines : la HCG (Human chorionic gonadotrophin) dont nous verrons le rôle dans la gestation, et la HMG (Human menopausal gonadotrophin)

- la HMG est utilisée comme hormone stimulant le développement du follicule (effet FSH et LH)
- la HCG est utilisée comme hormone lutéinisante.

Le régime d'administration est en général le suivant :

75 UI de HMG en intramusculaire du 5e au 10e jour du cycle
38 UI de HMG et 2000 UI de HCG en intramusculaire, les 3 jours suivants, la dernière dose de HCG étant injectée en intra-veineuse

Cette méthode d'injections à doses fixes, qui permet l'induction de l'ovulation, a pu être répétée sur le Rhésus hypophysectomisé (KNOBIL, KOSTYS et GRECO - 1959) et chez la femelle atteinte de stérilité par non ovulation (GEMZELL, DICKZFALUSY & TILLINGER, 1958)

Les études faites sur l'induction de l'ovulation ont évolué

dans le sens suivant :

- répéter l'épreuve de la sensibilité ovarienne de façon à déterminer la dose correcte de gonadotrophine nécessaire pour faire débiter la croissance du follicule,
- indiquer continuellement la réponse du patient pendant le traitement selon des paramètres variés qui permettront d'indiquer le moment approximatif de l'ovulation.

Ainsi, WAN & BALIN, sur des femelles M. Mulatta à cycles anovulatoires, ont pu obtenir une ovulation dans 75% des cas par le mélange cité plus haut. L'ovulation ainsi obtenue était similaire à l'ovulation spontanée, dans tous ses aspects physiologiques. Pour déceler l'ovulation, les paramètres utilisés étaient les suivants : observation de l'ovaire par laparotomie, histologie de l'endomètre, cytologie vaginale, température basale du corps, qui présentaient les mêmes variations que lors d'ovulation spontanée.

Il faut noter qu'en utilisant la même méthode, VAN WAGENEN & SIMPSON, de même que MASTROIANNI, obtenaient beaucoup plus d'ovulations multiples et d'ovaires polykystiques. Il semble en effet que les taux de gonadotrophines endogènes interfèrent et que chez les animaux utilisés par WAN & BALIN, ces taux aient été bas, sans interférence avec les doses massives de gonadotrophines utilisées pour les injections.

- Induction de l'ovulation par un régime à doses variables

Chez les femelles M. Radiata, les tentatives d'induction de l'ovulation à partir de mélanges de gonadotrophines à doses fixes, ont surtout provoqué la formation d'ovaires polykystiques, sans que l'ovulation se fasse.

Une technique particulière par administration progressive de HMG et de HCG chez des M. Radiata présentant des cycles anovulatoires, a donné de bien meilleures réponses (OVADIA, MAC ARTHUR, SMITH, BASHIR, FARAHMAND - 1971). Ce régime à doses variables cherchait à imiter la réponse ovarienne dans un cycle normal chez des animaux présentant une déficience en gonadotrophines. Ainsi l'administration progressive de gonadotrophines humaines ajoutée au taux de gonadotrophines endogènes permettait d'obtenir la quantité d'hormones nécessaire pour faire débiter la croissance du follicule et provoquer l'ovulation.

Pour déceler l'ovulation ainsi provoquée, les paramètres suivants étaient utilisés : poids de mucus cervical, cytologie vaginale, rougissement de la peau sexuelle, excrétion urinaire d'oestrogènes totaux, laparotomie et laparoscopie avant et après traitement. Tous ces critères ont été définis précédemment : leurs variations se répétant tout au long des cycles normaux, se retrouvent lors d'une ovulation provoquée.

Le régime à doses variables, qui permet de provoquer une ovulation simple et normale chez *M. Radiata*, est basée sur l'injection d'une dose de HMG en dessous du seuil normal. Si après 5 jours de traitement on n'a pas de réponse ovarienne, la dose est augmentée pour un nouveau traitement jusqu'au gonflement du follicule (détecté par l'augmentation de l'excrétion des oestrogènes dans l'urine). La dose de HMG utilisée est maintenue de cette façon jusqu'à ce que le taux d'oestrogènes humaines atteigne 6 à 8 µg/24 H. Le traitement est alors arrêté 1 ou 2 jours (baisse du taux d'oestrogènes) puis une seule injection de HCG en intra-veineuse (500 UI) permet de stimuler la sécrétion de LH qui provoque l'ovulation (chez la femme, on utilise dans les mêmes conditions une seule injection de 3000 UI de HCG). Cette méthode a permis d'obtenir 10 ovulations simples chez *M. Radiata* sur 12 essais (les deux échecs consistaient en un ovaire polykystique et un follicule persistant). Les auteurs, en utilisant une dose de MCG en dessous du seuil normal, évitaient l'effet additif de l'administration de fortes doses de MCG aux gonadotrophines endogènes, comme le pratiquaient VAN WAGENEN & SIMPSON sur *M. Mulatta*, effet additif qui aboutissait souvent à une ovulation multiple. Néanmoins, il est nécessaire d'adapter le traitement aux besoins de chaque individu.

- Induction de l'ovulation par des composés non stéroïdes

Il est possible de provoquer une ovulation simple chez des animaux présentant des cycles irréguliers par l'administration de composés non stéroïdes ; ainsi l'utilisation de citrate de clomiphène, administré per-os quelques jours de suite aux doses de 1,5mg/kg/jour, 0,6mg/kg/jour, puis 0,9mg/kg/jour, permet d'obtenir l'ovulation simple chez *M. Mulatta* (WAN & BALIN - 1969)

EN CONCLUSION, l'induction de l'ovulation peut être utilisée pour améliorer la proportion de fertilité chez des animaux privés d'ovulation. L'anovulation est un problème pour beaucoup de colonies de primates dont les Macaques. L'incidence de l'anovulation est en effet très importante sur des animaux nouvellement arrivés qui ont subi un stress lors de leur capture et de leur transport. D'autre part, il existe une aménorrhée saisonnière sur beaucoup d'animaux lors des mois d'été.

2 - Maîtrise du cycle sexuel (32)-(109)

Le cycle sexuel, dont le déroulement dépend de l'harmonie de la régulation neuro-hormonale, peut être bloqué à n'importe quel moment par l'injection de progestérone. SPIES et NIESWENDER (1971) en injectant des doses massives de progestérone à des femelles *M. Mulatta* du 8e au 22e jour du cycle (doses égales ou supérieures à 2mg), inhibaient la croissance du follicule pendant toute la durée du traitement (constaté par laparotomie).

DANG-DUC-CAN (1974), par l'administration de 1 à 4mg de progestérone à n'importe quel moment du cycle de *M. Fascicularis* (en dehors de la période de menstruation), obtenait une inhibition du même genre.

Peu après la dernière administration, un nouveau cycle menstruel reprend (en moyenne 4-8 jours après) et les cycles qui suivront seront même plus réguliers. La normalité des événements physiologiques du cycle induit est contrôlée par la fécondation. L'auteur constatait d'autre part qu'on obtenait un meilleur taux de gestation au cours du cycle induit, après l'administration de 3mg de progestérone au lieu de 1 ou 2mg ; avec 3mg de progestérone, la croissance des follicules normaux est en effet bloquée très précocement et, dès l'arrêt du traitement, ces follicules vont répondre aussitôt aux stimulations des gonadotrophines endogènes. En conclusion, il est donc possible par l'administration de progestérone, de bloquer le cycle sexuel du Macaque à tout moment et de permettre ainsi la reprise d'un nouveau cycle à la période désirée.

III - Aspects de la reproduction chez le Macaque

A - GENERALITES

(7)-(16)-(26)-(51)-(56)-(83)-(94)

1 - Les saisons de "Monte"

Nous avons vu, dans l'étude du cycle sexuel, que la femelle Macaque avait une activité génitale cyclique très variable selon la saison. S'il n'existe des saisons de reproduction bien définies que dans certaines espèces (M. Fuscata par exemple), il y a toujours une période de l'année pendant laquelle les cycles sont les plus réguliers, accompagnés d'ovulation. C'est pendant cette période s'étalant généralement de l'automne au printemps, que la femelle est véritablement réceptive et féconde.

On peut d'ailleurs mettre en évidence les variations saisonnières de la fonction endocrine de l'ovaire responsables de ces changements, par le dosage des oestrogènes dans l'urine. Pendant la saison de monte, les oestrogènes urinaires totaux montrent des variations avec un pic à mi-cycle, puis leur taux diminue au printemps pour devenir très bas pendant l'été et sans aucun changement cyclique ; dès l'automne, ces taux réaugmentent avec la réapparition des cycles ovulatoires.

La captivité des animaux peut modifier cet aspect des choses ; ainsi, chez M. Mulatta, la saison de monte s'étale de Juillet à Janvier dans les conditions naturelles, alors que chez M. Mulatta en captivité elle s'étale de Janvier à Mars en général.

2 - L'activité sexuelle et le statut social

Dans les conditions naturelles, les animaux en groupe composent une hiérarchie avec des mâles dominants qui copulent plus fréquemment que les autres avec des femelles de leur choix. Pendant toute la période de l'oestrus, des couples se forment, où les mâles permettent aux femelles d'accéder à la nourriture de leur choix. Normalement ces rapports se terminent avec la fin de l'oestrus. Parfois le statut de certaines femelles dites favorites est maintenu auprès des mâles dominants sans souci de la période du cycle.

3 - La copulation

Au moment de la copulation, la femelle se place en position quadrupède devant le mâle. Ce dernier agrippe la femelle autour des flancs par ses mains, et au niveau des chevilles par ses pieds. Les grimaces faciales au moment de la copulation sont communes aux différentes espèces. L'éjaculation survient après une rapide poussée pelvienne. La copulation est diurne et se répète à intervalles variés pendant l'oestrus.

B - ASPECTS de la REPRODUCTION EXPERIMENTALE
--

Quels sont ses buts ? (10)-(17)-(21)-(74)-(75)-(96)-(110)-(116)-(117)

- Pouvoir faire des investigations expérimentales avec les jeunes ainsi obtenus,
- Remplacer les éléments d'une colonie,
- Créer des sous-groupes ou de nouvelles colonies.

1 - Les reproducteurs et leurs conditions de captivité

a - Choix des reproducteurs

Avant toute chose, les animaux, s'ils sont nouvellement arrivés, sont mis en quarantaine, tuberculinsés et surveillés. Ensuite, et comme pour les autres primates, les animaux sont choisis après le testage de leurs qualités et de leurs possibilités de reproduction.

- o Géniteurs mâles : ils subissent une vérification de leur pouvoir de fécondation par une analyse du sperme, la vérification de la présence de spermatozoïdes (aspect, nombre et mobilité). Ces examens sont faits grâce aux électroéjaculations.
- o Géniteurs femelles : Leur choix est fonction de la régularité de leur activité génitale cyclique. Le cycle menstruel doit être en effet très régulier dans son déroulement et son aspect cyclique. Par un lavage vaginal journalier, le premier jour de saignement menstruel peut être décelé ; il correspond au jour 1 du cycle. La méthode des frottis vaginaux appliquée tout au long du cycle permettra d'apprécier le déroulement normal du cycle.

En sélectionnant des femelles dont le cycle apparaît bien régulier, on peut fixer et prévoir le moment approximatif de l'ovulation et procéder au programme d'accouplement en conséquence.

NB : Il faut éliminer les animaux mal réglés et inféconds de façon à avoir un programme qui soit le plus efficace possible et le plus économique, dans les recherches de reproduction.

b - Conditions de captivité

Les animaux sont placés dans des cages individuelles, mais restent en contact visuel, auditif et olfactif. Au moment de la période propice à l'accouplement, mâles et femelles sont mis en présence ; en général on place ensemble un mâle pour sept à dix femelles. C'est le cas dans des élevages de M. Nemestrina, M. Mulatta, M. Radiata, M. Fascicularis, où les animaux sont placés dans des cages d'environ 2,5 x 3,5 m.2

Il est possible de constituer des groupes de reproduction dans des cages plus grandes (3,5 x 8 m.2) où l'on met ensemble plusieurs mâles M. Nemestrina pour 10 à 15 femelles. Avec des groupes de plusieurs mâles, il s'établit alors une hiérarchie de dominance, comme nous l'avons vu dans les conditions naturelles. Cette hiérarchie est établie par des bagarres, d'où l'intérêt d'avoir des reproducteurs peu agressifs. Dès que les groupes sont établis, il faut éviter l'introduction de nouveaux membres, surtout dans les petits groupes.

2 - Etablissement du programme d'accouplement

a - Détermination du moment propice à l'accouplement

Il s'agit de procéder à l'accouplement au moment propice, c'est-à-dire le plus près possible de la date d'ovulation. Pour déceler cette période, on dispose de différentes méthodes dont les avantages et les inconvénients varient selon l'espèce et même l'individu.

- o La turgescence périnéale : elle est d'apparence variable selon l'espèce considérée et, d'autre part, il existe d'importantes variations individuelles. Au contraire du Babouin, ce n'est pas une méthode très satisfaisante chez le Macaque.
- o L'examen de frottis vaginaux : les phases de l'épithélium vaginal qui sont bien définies pour les cycles de M. Mulatta et M. Fascicularis, le sont beaucoup moins pour les cycles d'autres espèces comme M. Nemestrina. Dans cette dernière espèce, en effet, l'imprégnation oestrogénique n'est pas aussi importante ; de ce fait, les variations dans la cytologie vaginale sont moins marqués, il y a en outre une pauvreté en mucus et en leucocytes dans le tractus génital.

En fin de compte, cette méthode est précise pour certaines espèces où les animaux présentent des cycles réguliers, mais elle demande un maniement important des animaux.

- o Calcul depuis le 1er jour du cycle (menstruations) : on admet que l'ovulation survient en moyenne au milieu du cycle. A partir du premier jour de saignement, on peut calculer la longueur du cycle et approximativement définir la période ovulatoire qui est donc la plus propice à l'accouplement. Ainsi, chez M. Mulatta, on procède à l'accouplement à partir du jour 11 du cycle, et ceci pendant 72 H. (cycles de 26 à 30 jours). De même, chez M. Nemestrina, on

choisit le jour 11 du cycle pour le premier accouplement. Si aucune gestation ne s'ensuit, on choisit le jour 13 du cycle suivant, et ainsi de suite jusqu'au résultat souhaité.

La difficulté de ce procédé réside de ce fait dans le calcul convenable de la longueur des cycles et leur régularité.

- ° Examen des ovaires après laparotomie : cet examen présente des difficultés et une manipulation importante et fréquente des animaux. D'autre part, les accouplements doivent être renouvelés jusqu'à ce que l'ovulation soit constatée.

b - L'accouplement

Après la mise en présence du mâle et des femelles au moment opportun, l'accouplement est supervisé. Quand il y a plusieurs mâles ensemble, on les sépare rapidement après le coït de façon à éviter les bagarres. Les femelles, quant à elles, sont retirées des cages dans l'heure qui suit l'accouplement. On procède alors à une prise d'échantillons vaginaux avec une pipette remplie d'eau salée afin d'estimer le nombre et la vitalité des spermatozoïdes. Pour M. Mulatta ou M. Fascicularis, on procède donc à l'accouplement dès le jour 11 du cycle de 26 à 30 jours, et l'accouplement est répété pendant 72 H.

Pour M. Nemestrina, on choisit aussi le jour 11, mais la période optimale est le jour 14 d'un cycle moyen de 31 jours. Pour M. Arctoïdes, on procède à l'accouplement du jour 11 au jour 15 d'un cycle de 28 à 30 jours.

Remarque : Pour faire le calcul de la longueur de la gestation qui peut s'ensuivre, on choisit souvent le 2e jour d'accouplement comme date présumée de la fécondation.

3 - L'insémination artificielle (34)-(56)-(59)-(103)

a - Récolte et conservation du sperme

- ° La récolte du sperme : pour ce faire, on procède à une stimulation du pénis ou des testicules (électroéjaculation). Les mâles choisis doivent avoir prouvé leur fertilité par des accouplements normaux.

Dans le cas du Rhésus, le mâle est retenu 10 minutes par jour pendant 15 jours avant la première tentative d'éjaculation. Ainsi l'animal admet la contrainte de l'éjaculation artificielle que l'on produit à intervalles de 2 ou 3 par semaine selon les besoins.

Il existe plusieurs techniques d'électroéjaculation avec mise en place d'électrodes à proximité du pénis et des testicules, ou dans le rectum, à proximité des glandes accessoires.

Chez M. Mulatta, le sperme est récolté sous forme d'un coagulum.

- o Liquefaction du coagulum : on met le coagulum en incubation dans un bain d'eau à 37°, puis en présence d'une préparation enzymatique (Trypsine, alpha-chymotrypsine...). Il est possible aussi de recueillir le coagulum directement dans une solution de chymotrypsine à 2% pour éviter sa formation.
- o Conservation de la semence : la semence du Rhésus a pu être conservée à partir du mélange suivant :
 - . 20% de jaune d'oeuf,
 - . 65% d'une solution de glutamate de sodium à 3%,
 - . 15% de glycérol

On ajoute 10 parties de ce mélange pour 1 partie de semence puis le tout est laissé à la température de la pièce pendant 30 minutes. Dans des ampoules de 1,2ml, on recueille 0,5ml du mélange obtenu. Puis les ampoules sont placées dans un liquide réfrigérant. Par ce procédé, la semence peut être conservée dans de bonnes conditions puisqu'après décongélation environ 50% des spermatozoïdes retrouvent leurs aptitudes.

b - Technique d'insémination

L'insémination artificielle a pu être mise en oeuvre principalement chez M. Mulatta. HENDRICKX et KRAEMER (1970) décrivent une technique où, après ouverture du vagin de la femelle au spéculum, on place d'abord la portion liquide du sperme dans le vagin antérieur puis le coagulum séminal.

L'ovulation induite artificiellement est compatible avec l'insémination artificielle. La fécondation ainsi obtenue n'est pas différente de celle obtenue lors d'ovulation naturelle. Cependant, avec l'ovulation induite, le taux de conception est plus bas.

Remarque : Il a été possible de provoquer trois gestations sur huit femelles Rhésus inséminées en intra-péritoneale avec du sperme collecté par électro-éjaculation ; une seule de ces trois gestations vint à son terme (VAN PELT, 1970)

C - LES DETERMINANTS de la REPRODUCTION

(33)-(90)-(91)

1 - Les Phéromones

Les travaux de MICHAEL sur les couples de M. Mulatta ont montré le rôle prépondérant joué par les phéromones élaborées dans les sécrétions vaginales dans la stimulation de l'activité sexuelle du mâle. Le rôle des hormones ovariennes dans l'élaboration de ces substances a pu être mis en évidence. Nous reproduirons ici les principales données qui ont permis d'aboutir à ces conclusions.

a - Comportement sexuel et cycle menstruel - Réceptivité et attractivité sexuelles

- o Influence du cycle sur le comportement sexuel : l'ovairectomie de la femelle Rhésus abolit ces rythmes du comporte-

ment sexuel qui se trouve normalement maximal au moment de l'ovulation et déclinant pendant la phase lutéale. Au contraire de l'ovariectomie, l'injection d'oestrogènes aboutit au renforcement de l'activité sexuelle.

Le comportement sexuel de la femelle, et par suite du mâle, est donc directement en rapport avec les taux d'hormones sexuelles.

- Réceptivité et attractivité sexuelles : l'état de réceptivité sexuelle de la femelle est reflété par les offres d'invitations sexuelles. La réceptivité sexuelle est stimulée par l'injection d'oestrogènes alors que la progestérone en diminue les effets.

L'attractivité sexuelle de la femelle est l'effet provoqué sur le mâle, et trouve donc son reflet dans les tentatives de copulation effectuées par le mâle du couple. Nous verrons que cet effet est provoqué par des signaux olfactifs

NB : Réceptivité et attractivité sexuelles sont indépendantes ; la femelle peut être attractive en suscitant l'activité du mâle, sans être réceptive, c'est-à-dire sans se prêter à la copulation, et inversement.

b - Comportement sexuel et hormones sexuelles

- Rôle des signaux olfactifs : l'injection d'oestradiol à la femelle Rhésus ovariectomisée provoque une forte activité de la part du mâle. L'obstruction des fosses nasales du mâle dans les mêmes conditions provoque l'inhibition de toute activité sexuelle du mâle. L'état d'attractivité de la femelle est donc détecté par le mâle, par l'intermédiaire des seuls signaux olfactifs.
- Source des phéromones attractives : les sécrétions vaginales constituent la source de ces phéromones. En effet, en transmettant les sécrétions vaginales de femelles Rhésus ovariectomisées mais non traitées aux oestrogènes, on constate une forte activité sexuelle de la part du mâle devant la femelle réceptive de ces sécrétions.
- Chimie des sécrétions vaginales : l'extraction et le fractionnement des sécrétions par le procédé de chromatographie en phase gazeuse, ont permis d'isoler les six acides aliphatiques suivants : acétique, propionique, iso-butyrique, n. butyrique, isovalérique, isocaproïque

Une application d'un mélange de ces acides à une femelle Rhésus ovariectomisée provoque une forte activité sexuelle du mâle.

Remarque : Ces sécrétions vaginales existent chez la femme sous la même forme puisqu'elles stimulent l'attractivité sexuelle lors de leur application à une femelle Rhésus. Notons que les concentrations des acides aliphatiques de ces sécrétions sont assez similaires chez la femme et le Babouin, alors qu'elles sont plus importantes chez *M. Fascicularis* par exemple.

En conclusion : l'état hormonal de la femelle macaque influence sa réceptivité et son attractivité sexuelles, et donc le niveau de l'activité sexuelle du mâle. Il faut noter que la stimulation du comportement sexuel du mâle par la production de phéromones par la femelle est indépendante de l'état de réceptivité sexuelle de la femelle qui peut rester très faible : c'est donc que le taux d'oestrogènes nécessaires à l'induction de l'attractivité sexuelle est moins élevé que celui nécessaire à l'induction de la réceptivité sexuelle.

Par l'utilisation de doses physiologiques d'oestrogènes et de progestérone (qui diminue la motivation et l'attractivité de la femelle), on peut reproduire les rythmes comportementaux des cycles de femelles macaques intactes. Il est possible en outre, que de petits taux d'androgènes produits lors de la moitié du cycle, stimulent la réceptivité de la femelle.

2 - Les hormones testiculaires

Les hormones testiculaires interviennent dès la puberté dans le comportement sexuel du mâle. Il apparaît que les adultes ont une activité plus intense que les jeunes Rhésus pubères, au niveau du nombre des copulations, de la fréquence des éjaculations etc...

Chez le jeune Rhésus mâle, la castration provoque une abolition presque définitive de toute activité sexuelle, alors que chez l'adulte, la même opération peut faire persister des éjaculations par intermittence pendant deux ans.

L'administration de testostérone après la castration provoque un retour progressif de l'activité sexuelle après plusieurs mois de traitement, mais sans que l'acte éjaculatoire ne soit vraiment pleinement restauré.

Il apparaît donc, qu'en plus de la testostérone, le testicule produit d'autres hormones nécessaires à la pleine expression de l'activité sexuelle du mâle Rhésus (d'après MICHAEL - 1971)

Q U A T R I E M E P A R T I E

G E S T A T I O N

Dans ce chapitre nous verrons les aspects de la gestation chez le Macaque, jusqu'à la parturition. Les aspects endocrinologiques seront étudiés dans une dernière partie. L'étude du placenta du Macaque sera faite dans le chapitre se rapportant au développement embryonnaire.

I - les ASPECTS de la GESTATION

A - DUREE de la GESTATION

(54)-(56)-(94)-(111)

La durée de la gestation est variable selon l'espèce de Macaque considérée. Au laboratoire, elle est établie en général à partir de la période d'exposition de la femelle au mâle.

Dans le tableau ci-dessous nous représenterons la durée de la gestation chez les principales espèces de Macaques :

- M. Fuscata -----	170 - 180 jours
- M. Mulatta -----	163 - 173 jours
- M. Nemestrina -----	162 - 186 jours
- M. Radiata -----	153 - 169 jours
- M. Fascicularis -----	153 - 179 jours
- M. Arctoïdes -----	162 - 180 jours
- M. Irus -----	167 - 170 jours
- M. Sylvana -----	210 jours

Dans chaque espèce, des facteurs individuels peuvent intervenir pour modifier la durée d'une gestation : la physiologie, l'âge et le poids de la mère, les facteurs génétiques et l'environnement.

B - le DIAGNOSTIC au LABORATOIRE

(21)-(54)-(56)

Trois techniques sont utilisables pour faire le diagnostic de la gestation.

1 - Le diagnostic clinique

Il s'effectue par la palpation rectale qui permet de reconnaître un début de gestation par le développement de l'utérus et ce, dès le 24^e jour environ. En cas de doute, la palpation rectale est répétée plusieurs jours de suite.

2 - Le diagnostic biologique

Après trois semaines de gestation chez M. Mulatta, on peut détecter la présence de gonadotrophine chorionique dans l'urine ou le serum de la mère par l'injection d'un de ces produits à des rattes ou des souris immatures. En cas de gestation (présence de gonadotrophine chorionique), on observe chez ces animaux d'expérience la formation de follicules ovariens, l'hyperémie ovarienne, ou une augmentation de poids de l'utérus.

La technique est utilisable chez les autres espèces de macaques ; chez M. Arctoïdes, par exemple, on injecte du sérum de la mère à une souris immature, 18 à 25 jours après la copulation. L'expérience est répétée 5 à 7 jours plus tard si nécessaire.

3 - Le diagnostic biochimique

Il consiste à mettre en évidence le flot de progestérone qui survient au moment de l'implantation, puis à nouveau 20 jours plus tard chez M. Mulatta. Ce procédé met en oeuvre une méthode biochimique complexe.

C - MODIFICATIONS ACCOMPAGNANT la GESTATION chez la MERE

1 - Croissance de l'utérus gravide

(1)-(54)-(100)

Chez le Macaque, on a pu décrire trois phases d'adaptation de l'utérus à la gestation :

a - Phase de prolifération de l'endomètre

Avant l'implantation de l'oeuf, l'endomètre utérin subit des changements caractéristiques sous l'effet de la stimulation progestéronique : la muqueuse de l'utérus augmente en épaisseur, la vascularisation se fait plus importante, les glandes utérines se développent et se replient, et il se produit une infiltration leucocytaire des tissus.

b - Phase de croissance générale de l'utérus

Dès l'implantation, l'endomètre et le myomètre augmentent rapidement en volume. L'hypertrophie musculaire se fait aussi bien par l'augmentation du tissu de connection que par celle des éléments fibrillaires et du collagène, qui s'ajoutent au tissu utérin. En outre, il se produit une augmentation de la vascularisation du tissu utérin et des fluides intercellulaires.

c - Phase d'extension utérine

Dans la dernière partie de la gestation (dernier mois), la paroi utérine augmente peu en volume, mais le volume général de l'utérus est amplifié du fait de la croissance rapide du fœtus et de l'importance des annexes fœtales. C'est en effet pendant cette période que les tissus fœtaux prennent un réel développement.

Remarque : Au laboratoire, on constate le développement normal de l'utérus par un examen bi-hebdomadaire. On peut effectuer un écouvillonnage vaginal. En cas de saignement, un examen rectal est effectué de façon à contrôler le volume de l'utérus, sa consistance et, par là même, de reconnaître les signes d'un avortement imminent.

2 - Les modifications sanguines constatées chez la mère

D'après ALLEN & AHLGREN (1965), on constate une augmentation d'environ 30% du volume sanguin pendant la gestation de M. Mulatta. Cette augmentation a pour effet de provoquer la dilution des autres constituants du sang : hématies, hémoglobine, protéines plasmatiques et albumine. Bien que l'ensemble de ces constituants augmente, le total par unité de volume sanguin diminue par le seul effet de dilution du plasma.

Chez la femelle Rhésus gestante, les variations des principaux constituants du sang sont les suivantes : (d'après ALLEN & AHLGREN)

- diminution progressive des taux de protéines totales et d'albumine, le taux le plus bas se situant juste avant le part,
- augmentation progressive du taux de fibrinogène jusqu'au terme, puis rapide diminution dans les cinq jours qui suivent,
- augmentation légère du taux d'alpha globulines, le pic étant atteint entre le 100e et le 120e jour de gestation. Les valeurs reviennent à la normale dans les cinq semaines qui suivent le part,
- le taux de sédimentation des hématies augmente entre les 110e et 120e jours de gestation, pour atteindre un pic juste avant le part
- le nombre total des cellules sanguines décline progressivement pendant la gestation. La baisse de leucocytes atteint 28%
- la concentration en cholestérol diminue graduellement jusqu'à perdre 50% de sa valeur
- la concentration en hémoglobine diminue d'environ 13%

3 - Le placenta

Le placenta du Macaque, son aspect, ses fonctions, seront étudiés dans la partie traitant du développement embryonnaire.

4 - "Le signe placentaire" (21)-(54)

Chez le singe Rhésus comme dans la plupart des espèces de Macaques, il existe un saignement vaginal survenant environ 28 jours après la fécondation. Ce saignement est comparable à un saignement menstruel normal, mais de durée plus longue (BURGGEMAN & GRAWVILER - 1970). Chez M. Arctoïdes, ce saignement peut durer 14 jours.

WISLOCKI et HARTMAN (1929) avaient découvert que des glandes utérines périphériques au placenta du Rhésus étaient remplies de sang maternel qui s'écoulait dans la cavité utérine et se retrouvait dans les sécrétions vaginales.

Au moment du phénomène, appelé "signe placentaire", on constate un taux de progestérone plasmatique comparable à celui qui est observé entre le 18e et le 21e jour d'un cycle normal, niveau qui était redescendu pendant la gestation après une brève élévation suivant la conception.

Notons que le signe placentaire couramment observé chez le Macaque, est plus rare chez le Babouin.

II - la GESTATION à son TERME : la PARTURITION (18)-(56)

Cette période consiste en une série d'évènements sous contrôle hormonal, comprenant l'expulsion du fœtus et des annexes ainsi que du placenta.

A - les SIGNES d'APPROCHE et le DEROULEMENT du TRAVAIL
--

1 - Signes du part

Le signe d'approche le plus digne de confiance reste chez le Macaque comme chez la femme, l'expulsion du bouchon muqueux, exsudat teinté de sang. Cette expulsion indique en général que le travail suivra dans les 24 heures.

D'autre part, on constate chez la mère des changements d'activité importants : la femelle veille, urine fréquemment, se nourrit et procède à des manipulations génitales. Toutes ces activités préfigurent la proximité de l'accouchement qui sera nocturne.

2 - Le déroulement du travail

L'expulsion du fœtus et de ses enveloppes va s'effectuer en quatre périodes :

- 1ère période : elle s'étend depuis la première contraction utérine jusqu'à l'apparition du fœtus, après le long travail de dilatation du col de l'utérus.
- 2ème période : elle correspond à l'expulsion complète du fœtus depuis sa première apparition. La mère aide à cette expulsion en s'efforçant de sortir le petit pour l'amener à son poitrail.
- 3ème période : c'est la période d'expulsion du placenta après la sortie du fœtus.
- 4ème période : elle s'étend depuis la fin de l'expulsion du placenta jusqu'à sa consommation par la mère.

Remarques : L'accouchement est nocturne. Si le travail n'a pas commencé avant le lever du soleil, les contractions cessent et ne reprennent qu'au coucher du soleil.

D'une façon générale chez le Macaque, et chez le Rhésus en particulier, le fœtus s'est développé en présentation postérieure, puis dans les huit heures qui précèdent l'accouchement, une version place le fœtus en présentation antérieure. Cependant, le nombre de présentations par le siège demeure important (12% des cas chez M. Mulatta).

Un seul jeune est issu d'une portée.

3 - Les suites de l'accouchement

La mère, après avoir sorti elle-même son petit, l'amène à sa poitrine et le lave en le lèchant. Puis la mère mange le placenta et le plus souvent en entier chez M. Mulatta. Ensuite, la mère s'occupe du petit dont les yeux s'ouvrent dans les 2 à 8 heures qui suivent l'accouchement.

Il n'y a pas de tétée dans la première nuit qui suit la parturition (d'après HARTMAN - 1929).

B - les MECANISMES du PART

1 - Les mécanismes hormonaux

a - Rôle de l'ocytocine

Cette hormone produite dans l'hypothalamus est ensuite stockée dans l'hypophyse postérieure, puis passera dans le sang selon la demande.

Son rôle est de stimuler les contractions de l'utérus mais elle ne semble pas provoquer le déclenchement des contractions à elle seule : en effet, l'hypophysectomie maternelle ou foetale chez le Rhésus à terme n'altère pas le déclenchement du travail. D'autre part, les travaux de CSAPO & WOOD (1968) sur la lapine ont montré que l'hormone n'apparaissait dans le sang que quelques minutes après le début des contractions. De même chez la femme, la concentration en ocytocine du sang n'est importante qu'après le déclenchement des contractions.

b - Rôle des oestrogènes et de la progestérone

- o La progestérone ne stimule pas les contractions utérines. Au contraire, elle altère l'activité du myomètre par action directe à partir du placenta et inhibe ainsi la propagation d'un stimulus contractile. C'est un véritable blocage qui est donc exercé par la progestérone, et il faut que ce blocage soit déplacé pour que les contractions de l'utérus s'intensifient.
- o Les oestrogènes permettent l'augmentation des éléments contractiles en stimulant l'utérus pendant la gestation malgré le blocage par la progestérone. Ainsi, après transfert du blocage progestéronique, l'utérus se trouve entièrement sous l'influence des oestrogènes qui aident à la coordination de l'action des éléments contractiles. Cependant tout n'est pas clair et l'action des oestrogènes ne semble pas indispensable : la mort provoquée du fœtus, peu avant le terme qui enraye l'activité utérine et se trouve suivie d'une chute des oestrogènes placentaires, n'empêche pas le déroulement de la parturition.

2 - Les mécanismes mécaniques

D'une façon générale, l'augmentation de l'activité utérine après la rupture des membranes n'est pas causée par une seule diminution du volume utérin, mais par l'altération du blocage du myomètre par la progestérone surtout.

3 - Les mécanismes nerveux

Le déclenchement des contractions utérines qui suit le retrait du blocage progestéronique, provoque une stimulation du col utérin par le seule progression du fœtus. Il s'ensuit un réflexe nerveux qui chemine vers l'hypothalamus et provoque l'augmentation de la sécrétion d'ocytocine par l'hypophyse postérieure. Cette hormone intensifie alors les contractions utérines. D'autre part, la stimulation du col utérin provoque une augmentation réflexe des contractions utérines, l'élargissement du col et la progression du fœtus ; ce phénomène s'intensifie de lui-même jusqu'à l'expulsion du fœtus.

III - ENDOCRINOLOGIE de la GESTATION

L'étude de cette partie portera sur les différentes hormones rencontrées au cours de la gestation et leur rôle : hormones stéroïdes et gonadotrophine chorionique. Nous verrons l'importance de cette dernière dont l'effet lutéotrope permettra la poursuite de la gestation jusqu'à ce que le placenta supporte la fonction du corps jaune.

A - les HORMONES STEROIDES

(54)-(78)-(89)-(108)-(115)

1 - Les Oestrogènes

On constate par l'ovariectomie de M. Mulatta que l'implantation de l'oeuf dans la muqueuse utérine peut se produire en l'absence de sécrétions ovariennes d'oestrogènes. Cependant, l'implantation semble nécessiter une sécrétion cortico-surrénalienne.

Pendant la gestation de M. Mulatta, LAUMAS (1965) détecte d'abord de petites quantités d'oestrogènes dans l'urine. Les travaux de HOPPER & TULLNER (1969) mettent en évidence la présence d'oestrone, d'oestradiol (17β oestradiol) et d'oestriol dans les urines. L'augmentation progressive de leur élimination a été confirmée par les travaux de LISKOWSKI avec primarité de l'oestrone sur le 17β oestradiol, bien qu'il soit remarquable que l'oestrone fut l'oestrogène majeur. L'augmentation graduelle de l'exuction continuera jusqu'à l'approche de la parturition.

2 - La Progestérone

Cette hormone a un rôle essentiel dans le déroulement de la gestation. Chez M. Mulatta, l'implantation survient en présence de progestérone seule après l'ovariectomie.

La sécrétion de progestérone par l'ovaire est indispensable jusqu'au 21^e jour de gestation chez M. Mulatta (MEYER, 1969). Par la suite, la sécrétion de progestérone par le placenta est suffisante pour maintenir l'implantation puisque l'ovariectomie après les trois premières semaines de gestation est sans effet sur le déroulement (TULLNER & HERTOZ, 1960). D'ailleurs la gestation peut être maintenue jusqu'à la parturition par l'administration de progestérone chez des animaux ovariectomisés dans les six jours qui suivent la conception.

Chez la femelle Rhésus en gestation, il y a une courte mais vive augmentation dans la concentration plasmatique en progestérone au moment où, normalement, dans le cycle menstruel normal, cette concentration diminue. Cette augmentation survient aux jours 9 à 11 de la gestation, c'est-à-dire aux jours 22 à 24 du cycle (NEILL & COLL - 1969). Ceci correspond à la période de l'implantation de l'oeuf dans l'utérus et à la formation du syncytiotrophoblaste source de la gonadotrophine chorionique, dont nous verrons le rôle. D'après SHORT et ECKSTEIN (1961), le taux de progestérone plasmatique diminue jusqu'à un niveau relativement faible au-delà du jour 11,

de même que dans le sang veineux utérin et les vaisseaux ombilicaux. Les quantités de progestérone trouvées dans le placenta sont aussi très faibles.

Toujours chez M. Mulatta, la forme d'élimination de progestérone la plus importante trouvée dans l'urine de la femelle gestante est le Pregnanediol ou 5β pregnane 3α , 20α diol, d'après CHAMBERLAIN et COLL (1964).

B - METABOLISME des HORMONES STEROIDES

(108)

1 - Etudes in vitro

o Observations :

- Un placenta de Rhésus gestante mis en incubation avec les éléments marqués suivants : $(4 - ^{14}\text{C}) \Delta^4$ - Androstenedione
 $(7 - ^3\text{H})$ Dehydroisoandrosterone

Il en résulte après incubation, l'isolement d'oestrone et d'oestradiol contenant les deux marqueurs donc métabolites

- Un placenta de Rhésus gestante dans les mêmes conditions est mise en incubation avec les éléments marqués : $(7 - ^3\text{H})$ pregnenolone
 $(4 - ^{14}\text{C})$ progestérone

L'incubation permet l'isolement des éléments suivants : progestérone, 20α dihydroprogestérone, 6β hydroxyprogestérone, 3β hydroxy. 5α pregnan 20 one, 5α pregnane 3β 20α -diol, 5α pregnane 3α - 20β diol, contenant les marqueurs, donc métabolites des éléments précités.

- o Les études de RESKO (1970) ont pu démontrer la conversion du $(4 - ^{14}\text{C})$ pregnenolone en testostérone et Δ^4 androstenedione par les testicules du fœtus en début de gestation (Il constatait un taux plus important en testostérone dans l'artère ombilicale et le plasma maternel in vivo). Le tissu ovarien ne contenait après expérience que de la Δ^4 androsténérone.
- o D'après GOUVILL et COLL. (1971), l'incubation de surrenales foetales avec les éléments marqués suivants :

$(4 - ^{14}\text{C})$ pregnenolone
 $(7 - ^3\text{H})$ pregnenolone sulfate

permettait de retrouver les marqueurs incorporés aux métabolites suivants :

17α - hydroxypregnenolone
 17α - hydroxyprogestérone
Dehydroiso androsterone
 Δ^4 - androstenedione
 11β - hydroxyandrostenedione
cortisone
 17α - hydroxypregnenolone sulfate
dehydroiso androsterone sulfate
progesterone

2 - Etudes in-vivo

- o LEVNG & SOLOMON (1971) injectaient de la progestérone marquée dans la veine ombilicale à 20 semaines de gestation et isolaient les métabolites suivants dans le placenta et les tissus foetaux (cf tableau) :
 - la progestérone, présente dans chaque tissu examiné se trouve en quantités faibles dans le foie du fœtus et dans le placenta
 - la 20α - dihydroprogestérone est isolée de l'intestin et des poumons du fœtus
 - la 17α - hydroxyprogestérone est isolée des surrénales et des testicules
 - la 3α - hydroxy 5β - pregnan 20 one est isolée du foie et de l'intestin
 - la 3α - hydroxy 5α pregnan 20 one est seulement trouvée dans le foie fœtal
 - la 5α pregnanedione est isolée seulement du placenta
 - la pregnanedione est isolée du foie fœtal
 - l'androstenedione est isolée seulement des surrénales
 - la 17α hydroxyprogestérone est le seul métabolite hydroxylé de progestérone qui est isolé seulement dans les surrénales et les testicules
- o STANCKZYK et SOLOMON en injectant le (7 - ^3H) pregnenolone dans la veine ombilicale, mettaient en évidence dans le foie de petites quantités de :
 - progestérone
 - 3β - hydroxy - 5α - pregnan - 20 - one

En fait, la majorité du (7 - ^3H) pregnenolone n'était pas métabolisée.

On peut conclure de ces faits que :

- la progestérone est métabolisée dans les tissus foetaux et le placenta du Rhésus
- Ce métabolisme ne contient pas les éléments d'une unité foeto-placentaire identique à celle de la femme (le Rhésus n'est donc pas un modèle de gestation valable)

C - LA GONADOTROPHINE CHORIONIQUE

(54)-(88)-(114)

1 - Source et origine de la gonadotrophine chorionique

Il a été démontré que l'origine de cette hormone était placentaire et non ante-hypophysaire.

Ainsi, le transplant d'un choriocarcinome humain (tumeur placentaire) sur le cerveau de la femelle Rhésus gestante, aboutit à l'apparition de MCG (Macaca chorionic gonadotrophin) dans le sang et à l'observation des effets de la gonadotrophine sur les ovaires.

METABOLITES ISOLES des TISSUS du FOETUS M. MULATTA
 après l'injection de (4 - ¹⁴C) progestérone dans la veine ombilicale

POURCENTAGE de RADIO-ACTIVITE TOTALE dans chaque tissu							
	Surrénales	Testicules	Foie	Intestin	Poumon	Placenta	
Progestérone	9,35	15,23	0,03	10,02	4,45	0,31	
20α - dihydroxyprogestérone	-	-	-	1,18	0,50	-	
17α - hydroxyprogestérone	7,63	3,64	-	-	-	-	
3α - hydroxy - 5β - pregnan-20-one	-	-	12,17	5,4	-	-	
3α - hydroxy - 5α - pregnan-20-one	-	-	0,24	-	-	-	
3β - hydroxy - 5α - pregnan-20-one	-	2,25	-	-	1,70	8,75	
5α - pregnane - 3,20 - dione	-	-	-	-	-	1,07	
Pregnanediol	-	-	10,95	-	-	-	
Androstenedione	1,10	-	-	-	-	-	

Pendant la gestation, la production de MCG augmente chez la femelle macaque comme chez la babouine ou chez la femme, dans le sang, le placenta et l'urine. On constate que sa production chez M. Mulatta n'est pas diminuée après que fut pratiquée l'hypophysectomie.

D'après les études récentes de LUCKETT (1970) sur M. Mulatta, on considère que le syncytiotrophoblaste représente la source cellulaire de MCG.

2 - Effets biologiques de la MCG sur les non-primates

La gonadotrophine chorionique provoque :

- le développement des corps jaunes dans les ovaires de souris immatures et de lapines (ASCHHEIM & ZONDEK, 1928)
- l'augmentation de poids de la prostate de rats impubères après l'injection (LORAIN, 1950)
- l'épuisement de la sécrétion d'acide ascorbique par l'ovaire de ratte (PARLOW, 1961)

Tous ces effets correspondent à des effets FSH et LH

3 - Concentrations de MCG dans le sang, l'urine et le placenta

a) Macaca Mulatta

D'après TULLNER (1968) travaillant sur une colonie de M. Mulatta, la MCG peut être détectée chez la femelle gestante dès le 13^e jour de gestation. Les taux, relativement bas au départ, augmentent rapidement pour atteindre des valeurs de 50 à 200 UI de HCG équivalentes (Human chorionic gonadotrophin).

Ces valeurs sont celles relevées chaque jour entre le 18^e et le 25^e jour de gestation.

ARSPAN et COLL. (1967) détectaient la MCG chez M. Mulatta dès le 12^e jour de gestation (3 jours après l'implantation du blastocyste).

KINZEY (1965) détectait des taux de MCG en employant des tests immunologiques, entre le 11^e et le 46^e jour de gestation. Mais il existe un certain nombre de fausses positivités.

En bref, on détecte chez M. Mulatta pour une gestation de 164 à 168 jours des taux de MCG dans le serum et les urines entre le 12^e et le 38^e jour. La concentration dans le placenta augmente progressivement.

b) Macaca Fascicularis

FUJIWARA et IMAMICHI (1969) mettent en évidence la MCG dès le 20^e jour de gestation (moyenne de gestation environ 168 jours)

c) Macaca Speciosa

Pour une gestation moyenne de 181,5 jours, on détecte la MCG entre le 14e et le 45e jour de gestation.

4 - Investigations immunologiques de la MCG

Le développement des méthodes immunologiques a permis de quantifier des taux de gonadotrophine chorionique indécélabiles normalement dans le sang et l'urine.

D'autre part, il a été possible grâce à ces méthodes de déterminer les similitudes antigéniques des différentes gonadotrophines chorioniques des Primates. Ainsi, une réaction croisée partielle a été décrite entre un sérum anti-MCG et le sérum de Rhésus gestante ainsi que le sérum de Babouine gestante. Il existe donc un degré limité de similitude antigénique entre les gonadotrophines chorioniques de Babouine et de Macaque (M. Mulatta) WIDE & NEROTON (1971) ont, d'autre part, confirmé une réaction croisée entre les anti-corps anti-gonadotrophine chorionique humaine et la gonadotrophine chorionique du Rhésus.

En outre, il est possible, par la similitude des gonadotrophines de la femme et du macaque, de procéder à l'administration d'un sérum anti-HCG à la femelle M. Fascicularis entre les jours 10 et 13 du cycle, qui bloque la formation de progestérone ovarienne et induit une menstruation prématurée (MOUDGALL & COLL., 1971)

5 - Rôle fonctionnel de la MCG au cours de la gestation

Pendant la gestation, la MCG assume la fonction luteotrope de l'ante-hypophyse au moment où le corps jaune commence son involution. En fait, le corps jaune de gestation n'est plus nécessaire dès le 25e jour suivant la conception. C'est la MCG qui maintient la fonction lutéale en attendant que le placenta assume directement la fonction du corps jaune (d'après HISARO). L'argumentation est apportée par le fait que l'augmentation précède de très peu et même coïncide avec l'augmentation du taux plasmatique de MCG.

Donc chez le Rhésus, le corps jaune de gestation n'est indispensable que jusqu'au 21e jour de gestation. Ensuite il dégénère. Avant cette période l'ovariectomie est suivie de l'avortement.

La durée de production de MCG chez le macaque est limitée aux quatre premières semaines de gestation, alors qu'elle continue chez la femme, le gorille, le chimpanzé et la babouine. On constate que l'augmentation de la production d'oestriol urinaire qui est importante au fur et à mesure que la gestation chez ces espèces s'avance, n'existe pas chez M. Mulatta : en effet, la gonadotrophine chorionique, quand elle existe, intervient dans la transformation du 17 β - oestradiol en oestriol.

En résumé, à part l'évidence expérimentale de l'effet lutéotrope de cette hormone, il y a peu d'éléments permettant de connaître l'interaction métabolique avec le placenta, le fœtus et l'organisme maternel chez le macaque comme chez les autres primates non humains.

C I N Q U I E M E P A R T I E

le D E V E L O P P E M E N T P R E N A T A L et P O S T N A T A L

Dans ce chapitre, nous étudierons successivement :

- 1 - Le développement embryonnaire depuis la fécondation, mais sans nous étendre sur l'organogénèse proprement dite,
- 2 - Le placenta
- 3 - Les aspects du développement post-natal et de la lactation.

I - DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

(50) - (52) - (55) - (57) - (60) - (85) - (86)

A - LA FECONDATION ET LES PREMIERS STADES DU DEVELOPPEMENT

1 - Fécondation

Nous étudierons les mécanismes qui amènent à la rencontre des gamètes mâle et femelle, puis à leur fusion.

a) Transport des gamètes

Dans le chapitre consacré à l'étude de la physiologie sexuelle, nous avons vu l'évolution qui aboutit à la formation des gamètes :

- le follicule de DE GRAAF qui se rompt sous l'effet de divers facteurs (pression intra-folliculaire, activité enzymatique, modifications vasculaires), libère l'ovocyte secondaire entouré des cellules de la granulosa. L'ensemble est capté par le pavillon de l'oviducte et le transport de l'ovocyte est facilité par la ciliation du pavillon dont l'activité est maximale au 8e jour du cycle (BRENNER, 1970). Puis l'ovocyte poursuit son voyage vers l'utérus, grâce aux contractions musculaires de l'oviducte.
- les spermatozoïdes, expulsés avec l'éjaculat lors de la copulation étudiée précédemment, remontent le tractus génital de la femelle. KELLY (1968) estime que moins de cinquante spermatozoïdes accèdent à l'oviducte de la femelle M. Mulatta après une éjaculation normale. Les spermatozoïdes du macaque subissent le phénomène dit de "capacitation", phénomène physiologique qui permet aux gamètes mâles de traverser les

cellules de la granulosa et la zone pellucide, et de féconder l'ovule (DUKELOW & CHERNOPP, 1969). Le spermatozoïde acquiert ce facteur de capacitation environ 3 à 4 heures après l'éjaculation chez M. Mulatta (MARSTON & KELLY, 1968).

b) Formation de l'oeuf

Ayant subi le phénomène de capacitation, le spermatozoïde est donc apte à pénétrer l'ovocyte.

1 - Formation des pronucleus

- Dès la pénétration à travers la membrane vitelline de l'ovocyte, le spermatozoïde perd sa queue et la tête se gonfle. Le gamète mâle constitue alors le pronucleus mâle haploïde.
- Dès que l'entrée du spermatozoïde s'est produite, l'ovocyte subit la seconde division de maturation avec expulsion du deuxième globule polaire, et constitue l'ovule qui contient le pronucleus femelle haploïde.

2 - Fusion des pronucleus : la Syngamie

D'après MARSTON & KELLY (1968) on peut observer un oeuf avec des pronucleus bien formés chez M. Mulatta, 6 à 7 heures après l'insémination. Par suite, les pronucleus mâle et femelle viennent en contact, se combinent et les membranes nucléaires disparaissent. Il en résulte un oeuf ou zygote diploïde et le processus de syngamie est alors complet.

2 - Etude chromosomique (14)-(64)-(94).

Dans toutes les espèces de macaques, la formule chromosomique est $2n = 42$. On a 40 autosomes et 2 gonosomes ou chromosomes sexuels.

Chez M. Mulatta, on reconnaît :

- un groupe de 18 autosomes metacentriques
- un groupe de 22 autosomes submetacentriques
- un chromosome X variable qui apparait submetacentrique
- un chromosome Y très petit dont le centromère ne peut pas être distingué. BENIRSCHKE (1969), le décrit mince et acrocentrique alors que selon EGOZEVE (1969) il serait plutôt submetacentrique.

Chez M. Fascicularis, on reconnaît d'après KANAWAGA, HAFEZ et NAWAR (1971) :

- un groupe de 10 autosomes metacentriques
- un groupe de 30 autosomes submetacentriques
- un chromosome X metacentrique et distinct des autosomes
- un chromosome Y petit et acrocentrique mais facile à identifier.

3 - Les premières étapes du développement embryonnaire

Nous décrirons l'évolution qui aboutit à la formation du blastocyste prêt à l'implantation.

a) Le zygote

L'embryon est donc constitué d'une cellule et mène une vie libre dans l'oviducte. Cette cellule est plus importante en volume que les autres cellules de l'organisme.

Après 24 H. chez M. Mulatta, le zygote va subir la première division mitotique. Le plan de clivage n'est pas rapporté au plan de symétrie de l'oeuf, mais il passe à travers la zone où les pronucleus ont fusionné.

b) La segmentation

Après la première division, une seconde segmentation se produit à angle droit de la première, puis une troisième et ainsi de suite. Ces divisions sont lentes et non synchronisées, ce qui explique l'existence d'étapes avec des nombres impairs de cellules. En deux jours, on a une masse de quatre cellules chez M. Mulatta, en trois jours de huit cellules, puis en six jours de dix à soixante cellules. Ces taux sont, bien sûr, sujets à variations.

Au moment où la masse embryonnaire parvient dans l'utérus, elle est constituée d'au moins seize cellules (HENDRICKX & KRAEMER, 1968). Avant que la masse ne soit constituée d'environ soixante cellules, on n'a pas de différenciation cellulaire : avant ce stade, n'importe quelle cellule pourrait donner naissance à un nouvel embryon si les conditions étaient appropriées.

c) La formation du blastocyste

Après 6 à 8 jours de gestation chez M. Mulatta, la masse embryonnaire est libre dans l'utérus et se trouve constituée de 60 à 130 cellules (HENDRICKX & KRAEMER, 1968). A ce stade, la masse cellulaire est appelée "blastocyste" : c'est un sac aux parois minces, rempli de liquide car les espaces intercellulaires ont conflué en une seule cavité appelée blastocèle. La membrane pellucide a disparu dès le 6e jour de gestation et la structure externe du blastocyste est constituée par le trophoblaste qui donnera naissance au placenta. Dès le 7e jour chez M. Mulatta, la différenciation cellulaire est commencée.

B - LA NIDATION - FORMATION DES COUCHES GERMINATIVES

(52)-(55)-(57)

1 - Implantation du blastocyste : Nidation

Chez M. Mulatta, l'implantation du blastocyste dans l'épithélium utérin se produit au 8e ou au 9e jour de gestation. L'implantation est assurée par le trophoblaste (couche cellulaire externe) et au niveau de la zone de contact avec l'épithélium utérin, le trophoblaste se différencie en deux couches :

- le cytotrophoblaste interne qui est au contact de l'amas cellulaire embryonnaire (embryoblaste)
- le syncytiotrophoblaste externe qui est au contact de la muqueuse utérine. Il existe au départ des zones multiples de contact avec l'endomètre qui s'élargiront par confluence. Au niveau des zones de contact s'effectue une cytolysse de l'épithélium utérin dont les couches profondes prolifèrent activement. Le blastocyste est alors bien implanté et en son centre l'amas cellulaire s'est ramassé en un "bouton embryonnaire" où deux couches cellulaires se multiplient et se différencient. Le blastocèle est bien développé (10e jour).

2 - Formation des couches germinatives

La masse cellulaire va se différencier en couches germinatives dont dériveront les tissus embryonnaires.

a) Formation du disque embryonnaire bilaminaire

Nous avons vu que chez M. Mulatta, la masse cellulaire est distincte du trophoblaste dès le 9e jour de gestation et qu'au 10e jour les cellules embryonnaires se divisent activement et se différencient en deux couches :

- une couche épiblastique constituée de cellules cuboïdales qui sont d'abord irrégulièrement arrangées puis pseudo-stratifiées dès le 11e jour de la gestation. Cette couche borde la cavité amniotique ménagée entre le disque embryonnaire et le trophoblaste et entourée par la membrane amniotique.
- une couche endoblastique interne formée par des cellules qui ont migré depuis la surface profonde du disque. Cette couche ne sera pas régulièrement arrangée avant le 16e jour de gestation, période où la polarité de l'embryon s'établit avec la formation de la plaque procordale qui est un épaissement de l'endoderme en partie craniale, et le développement de la partie caudale du corps. La couche endoblastique est bordée par la cavité vitelline.

Pendant cette période, vont se développer les villosités choriales primitives formées par des cellules issues du syncytiotrophoblaste et qui vont pénétrer au sein de la paroi utérine pour former le placenta.

Le chorion est alors constitué :

- d'une partie villoseuse : les villosités choriales
- d'une partie membraneuse avec :
 - o le trophoblaste externe
 - o le feuillet mesothélial interne

b) Formation du disque embryonnaire trilaminaire

Chez M. Mulatta, au 12^e jour de gestation, des cellules migrent depuis la couche ectodermique vers la région axiale de la partie caudale du disque embryonnaire, pour former la ligne primitive. C'est depuis la ligne primitive que vont migrer des cellules différentes des cellules ectodermiques et endodermiques, qui formeront le mesoderme intraembryonnaire. Le mesoderme extraembryonnaire qui en dérive aussi est constitué en outre à partir du trophoblaste.

Au 16^e jour de gestation, le disque embryonnaire est donc trilaminaire avec une ligne primitive bien visible, qui s'étend de la plaque procordale à la membrane cloacale, et se trouve entourée de mesoderme paraaxial, et ventralement d'endoderme.

c) Formation de la notocorde

Le pôle cranial de l'embryon est constitué d'un épaississement de l'endoderme : la plaque procordale. À l'extrémité craniale de la ligne primitive, des cellules mesodermiques se rassemblent et forment le nœud de HENSEN. À ce niveau, une migration cellulaire s'effectue vers la plaque procordale, et le canal cordal se forme par invagination.

Au 19^e jour, la lumière du canal cordal est comblée par les cellules notocordales qui forment une colonne mince s'étendant de la raie primitive vers la plaque procordale. La notocorde ainsi constituée reste étroitement apposée à l'endoderme d'une part, et au plateau neural ectodermique à sa terminaison craniale d'autre part. Le canal notocordal met en communication la cavité amniotique dorsalement, et la cavité vitelline ventralement ; ce canal apparaît rapidement dès que la notocorde est formée et s'étend de sa pleine longueur dès l'apparition des somites. La plaque procordale dont nous avons écrit la constitution précoce, apparaît comme une limite distincte jusqu'à la formation des somites ; elle marque l'emplacement de la membrane bucco-pharyngée.

3 - Les membranes extraembryonnaires

a) L'amnios

Chez le macaque Rhésus, l'amniogénèse commence dès le 10^e jour : une couche de cellules amniotiques se différencie de la paroi cytotrophoblastique. Dans les espaces formés entre les cellules amniotiques et le disque embryonnaire, se ménage la future cavité

amniotique. Bientôt les cellules amniotiques sont alignées en une membrane amniotique bien différenciée.

Au 12e jour, une maille réticulaire est constituée entre le cytotrophoblaste et la membrane amniotique. Du mésoderme extraembryonnaire occupe cet espace réticulaire et au 13e jour la seconde couche amniotique se trouve ainsi constituée.

L'amnios s'étend alors aux dépens de l'espace extracoelomique et complète sa réflexion sur l'embryon et le cordon ombilical. Parfois une connection secondaire existe entre l'amnios et le chorion (décrite chez M. Mulatta et M. Fascicularis), formant un conduit ou canal amniotique qui passe à l'extrémité caudale de l'amnios pour s'ouvrir à la surface du trophoblaste.

b) L'allantoïde et le cordon ombilical

- L'allantoïde reste rudimentaire chez le macaque, et ne joue aucun rôle dans le développement embryonnaire. Chez le Rhésus, le diverticule allanto-entérique se subdivise rapidement en allantoïde et en un cloaque.
- Le cordon ombilical se développe avant l'apparition de la raie primitive chez le macaque Rhésus. On le décrit selon deux parties :
 - o une partie proximale longue attachée à l'ectoderme amniotique qui forme la paroi posterodorsale de la cavité amniotique,
 - o une partie distale cylindrique et courte, continue avec le mésenchyme chorionique.

Le cordon ombilical est constitué d'abord de mésoderme extraembryonnaire et se trouve ensuite renforcé de mésoderme issu de la ligne primitive. Durant cette période, les somites commencent à se former et le mésenchyme s'est condensé pour former un cordon solide contenant les vaisseaux ombilicaux. Lorsque la formation des somites est complète, le cordon ombilical se trouve en position ventrale, l'embryon s'enroule autour de lui, et l'amnios recouvre sa surface proximale.

c) Le sac vitellin

La membrane vitelline est formée à partir de la migration de cellules endodermiques primitives à l'intérieur du blastocèle. Au 12e jour, le mésoderme extraembryonnaire se dépose entre le trophoblaste et le sac vitellin primaire, puis de nouvelles cellules s'aligneront graduellement pour former le sac vitellin définitif plus étroit que le premier. C'est à partir du 17e jour que la distension du sac vitellin définitif s'effectue.

C - ORGANOGENESE

(57)-(113)

C'est la période du développement pendant laquelle les trois couches germinatives se divisent en groupes de cellules spécialisées dont chacun formera un organe ou un système organique. Le développement particulier de chaque organe n'est pas si bien connu chez le macaque que chez le babouin. En fait, les différences sont légères et nous nous bornerons dans cette partie à reprendre les principaux stades du développement où se profile peu à peu l'organogénèse chez *Macaca Mulatta* :

- Stade I : 0 - 1 jour (après la fécondation)
Embryon constitué d'une cellule
- Stade II : 2 - 4 jours
La segmentation s'effectue jusqu'à la formation de la morula (16 cellules)
- Stade III : 5 - 8 jours
Le blastocyste est libre dans l'utérus ; le blastocèle et la masse embryonnaire sont bien définis
- Stade IV : 8 - 10 jours
Le blastocyste est implanté en partie dans la muqueuse utérine ; le blastocèle est distendu et le trophoblaste se différencie
- Stade V : 10 - 11 jours
Le trophoblaste prolifère mais sans villosités. L'épithélium utérin prolifère sans qu'il y ait de véritable réponse déciduale. Dans le blastocyste, la cavité amniotique se forme et le mesoderme extra-embryonnaire prolifère
- Stade VI : 12 - 15 jours
Les villosités chorioniques primitives se constituent (élaboration du placenta). Le sac vitellin se forme. Le disque embryonnaire est bilaminaire et la ligne primitive se constitue.
- Stade VII : 16 - 18 jours
La notocorde est en formation. Le mesoderme intra-embryonnaire commence à se délaminer. La ligne primitive est constituée. Les angioblastes apparaissent dans le sac vitellin et la membrane chorionique.
- Stade VIII: 19 - 20 jours
Le disque embryonnaire s'allonge. Le cordon ombilical est présent. Le canal notocordal se constitue. La ligne primitive est bien établie. Le mesoderme intraembryonnaire est différencié. La plaque neurale apparaît.

- Stade IX : 20 - 21 jours

- 0 à 3 paires de somites (condensations de mesoderme paraaxial)
- Le repli de la tête est bien apparent et celui de la queue s'effectue. Les crêtes neurales se forment par relèvement de l'ectoderme de chaque côté de la notocorde et de la plaque procordale ; au centre se trouve la gouttière neurale. D'autre part, l'intestin primitif s'est différencié d'une portion de l'endoderme qui formait le revêtement interne du sac vitellin. De cet intestin primitif se différencie actuellement l'intestin antérieur. La ligne primitive s'étend de la membrane cloacale jusqu'au canal notocordal, occupant le quart ou le tiers de la longueur de l'embryon. La notocorde est proéminente. Le cordon ombilical s'allonge.

- Stade X : 21 - 23 jours

- 4 à 12 paires de somites
- Les crêtes neurales se rejoignent et le tube neural est formé. La vésicule optique est en formation. Les placodes auriculaires sont vites apparentes. Le premier arc branchial (mandibulaire) est formé. Les deux premiers arcs aortiques sont en formation. L'intestin postérieur différencié, s'allonge.

- Stade XI : 24 - 26 jours

L'embryon mesure 2 à 3,5 mm

- 13 à 20 paires de somites
- Fermeture du neuropore cranial. Invagination de la vésicule optique. Apparition des nerfs craniaux V, VII, VIII, IX, X et XII. La tête est en forme de "S" avec un sinus veineux proéminent. Deux arcs branchiaux (mandibulaire et hyoïde) sont bien définis. Formation des poches pharyngées et du foie. Allongement de la courbure de l'axe du corps.

- Stade XII : 27 - 28 jours - 3 à 5 mm de longueur

- 21 à 29 paires de somites
- Trois arcs branchiaux. Apparition du troisième arc aortique. Rupture de la membrane oro-pharyngée. Mise en contact de la vésicule optique avec la surface ectodermique. Clôture de la fosse auriculaire. Bourgeonnement des membres antérieurs. Invagination du diverticule respiratoire. Clôture du neuropore caudal. L'axe du corps est en "C"

- Stade XIII: 28 - 29 jours - 4 à 6 mm de longueur

Quatre arcs branchiaux. Apparition du processus maxillaire, de la placode lenticulaire, de la placode olfactive. La thyroïde primitive est bilobée. Apparition de la vésicule biliaire et du pancréas dorsal. Division de l'oesophage et de la trachée. L'estomac est apparent. Les conduits mesonephrotiques joignent le cloaque.

- Stade XIV : 29 - 30 jours - 5 à 8 mm de longueur
Formation des canaux endolymphatiques. Différenciation des poches pharyngées. Allongement des bourgeons des poumons. Apparition du pancréas ventral. Bourgeons metanephrotiques en formation
- Stade XV : 31 - 32 jours - 6 mm de longueur
Vésicule lenticulaire close. Pigmentation de la rétine. Formation des fosses olfactives. Apparition de la neurohypophyse. Allongement des bourgeons des membres antérieurs. Apparition des bourgeons des membres postérieurs. Gonflement coecal.
- Stade XVI : 33 - 34 jours - 8 à 11 mm de longueur
La rétine est pigmentée, la neurohypophyse evaginée. Sinus cervical clos. Formation des mamelons auriculaires. Apparition des bronches secondaires. Hernie de l'intestin moyen dans le cordon ombilical. Début de la rotation de l'estomac. Apparition des mains. Extension des uretères.
- Stade XVII: 35 - 36 jours - 10 à 12 mm de longueur
Formation du nez, du palais primaire. La main est proéminente et les rayons digitaux apparaissent. Formation des pieds. Apparition des bronches tertiaires. Le foie augmente de volume, les canaux biliaires apparaissent. Les pancréas ventral et dorsal fusionnent. L'estomac effectue sa rotation. Apparition des canaux de MULLER et des calices renaux.
- Stade XVIII 37 - 38 jours - 12 à 16 mm de longueur
Les paupières et les yeux commencent à bouger. Formation de l'oreille. La neurohypophyse commence à se replier. Formation des canaux semi-circulaires. Les rayons digitaux de la main sont proéminents et ceux des pieds apparaissent. Les canaux de MULLER sont formés, les calices renaux sont achevés et les tubules renaux sont leur apparition.
- Stade XIX : 38 - 39 jours - 15 à 19 mm de longueur
Les canaux semi-circulaires sont achevés. La cornée est formée. Le canal cochléaire se présente sous forme d'un "J". La membrane bucco-nasale se rompt. Le palais secondaire se développe. Apparition des glandes mandibulaires. Les tubules renaux sont édifiés. Les testicules sont différenciés. Les membres antérieurs subissent une rotation et des cellules cartilagineuses font leur apparition dans l'humerus. Les rayons digitaux des pieds sont maintenant proéminents.

- Stade XX : 39 - 40 jours - 17 à 20 mm de longueur
Les paupières couvrent le cinquième de l'oeil. Le processus palatin est présent à côté de la langue. Les branches primaires des glandes mandibulaires se constituent. Les centres d'ossification apparaissent. La membrane anale se rompt.
- Stade XXI : 41 - 42 jours - 19 à 23 mm de longueur
La cornée est constituée de trois couches. Les paupières couvrent le quart de l'oeil. Dans le rein, les tubules de collection et de sécrétion fusionnent. Dans l'humerus les osteoblastes font leur apparition.
- Stade XXII : 43 - 44 jours - 22 à 26 mm de longueur
Les paupières couvrent le tiers de l'oeil. Des branches secondaires apparaissent dans les glandes mandibulaires. Le processus palatin est dévié médialement. Les glomérules renaux font leur apparition. La calcification débute dans l'humérus. Les membres postérieurs effectuent une rotation à leur tour.
- Stade XXIII: 45 - 46 jours - 25-30 mm de longueur
La tête est bien dégagée. Les paupières couvrent entièrement les yeux. Le cloisonnement du palais s'effectue. Les mains sont tendues et les soles des pieds sont apposées. Des branches tertiaires sont apparues dans les glandes mandibulaires. La hernie de l'intestin moyen dans le cordon ombilical régresse. L'ovaire est différencié chez la femelle.

A partir du 47e jour commence la période du développement foetal ou chaque organe va se développer et prendre son aspect définitif en même temps qu'apparaîtra sa fonction d'organe primitive.

D - LA CROISSANCE FOETALE (21)-(55)-(120)

Cette période est donc caractérisée par la rapide croissance du corps et des organes, ainsi que l'apparition et la mise en oeuvre de la fonction de chaque organe.

1 - Taille et poids du corps

La taille du fœtus (mesurée de la tête à la croupe) augmente de façon régulière chez le macaque, mais sensiblement moins chez le babouin.

Chez M. Mulatta, l'augmentation est la suivante :

- 12 cm après 90 jours de gestation
- 16 cm après 130 jours
- 20 cm après 170 jours

(d'après VAN WAGENEN & CATCHPOLE, 1965)

En comparaison chez M. Arctoïdes, l'augmentation de taille est la suivante :

- 10 cm à 80 jours
- 17 cm à 140 jours
- 20 cm à 180 jours (d'après BURRGEMANN & GRAUWILER, 1972)

En ce qui concerne le poids du corps, l'augmentation chez le foetus M. Mulatta permet de dresser l'échelle de poids suivante :

- 100 g à 14 semaines
- 200 g à 17 semaines
- 300 g à 20 semaines
- 400 g à 22 semaines
- 600 g à 28 semaines (VAN WAGENEN & CATCHPOLE, 1965)

Chez M. Arctoïdes en comparaison :

- 110 à 150 g à 14 semaines
- 250 g à 20 semaines
- 400 g à 23 semaines
- 530 g à 25 semaines (BURRGEMANN & GRAUWILER, 1972)

2 - Croissance des organes

En ce qui concerne le degré de développement des organes du foetus M. Mulatta, KERR et COLL. (1969) ont fait les constatations suivantes :

- o augmentation progressive du poids des organes (sauf pour les poumons et le thymus qui diminuent de poids entre le 150e jour et le 175e jour) comparable à ceux du foetus humain
- o le cerveau, les reins, le coeur, la rate, la thyroïde, augmentent en proportion pendant la vie foetale alors que le foie et les glandes surrénales ont un taux de croissance plus faible
- o le rapport placenta/poids du corps baisse rapidement en début et en milieu de gestation puis plus lentement en fin de gestation.

Remarque : Estimation de l'âge du foetus (55)-(119)
les augmentations de taille et de poids permettent d'évaluer l'âge du foetus dans l'espèce correspondante.

D'autre part, en mettant en évidence par radiographie le développement des centres d'ossification, il est possible de faire une estimation de l'âge du foetus et de suivre le déroulement de la gestation. Ainsi, chez M. Mulatta, on divise la gestation en cinq périodes majeures sur la base d'images des centres d'ossifications obtenues sur les os du squelette foetal. On peut ainsi, en se rapportant à l'échelle rapportée ci-dessous, avoir une estimation fidèle de l'âge du foetus M. Mulatta (VAN WAGENEN & ASLING, 1964)

1ère période	1 à 60 jours de gestation	Pas d'ombres osseuses
2ème période	60 à 75 jours	Ombres du squelette cranial et axial, centres d'ossifications primaires dans les principaux os longs
3ème période	75 à 125 jours	Ombres des métacarpes, métatarses, phalanges et vertèbres caudales. Au début de cette période, les ombres des mains sont mieux définies que celles des pieds
4ème période	125 à 150 jours	Les centres d'ossification du carpe, du tarse et les épiphyses des os longs apparaissent, incluant métacarpiens, métatarsiens et phalanges
5ème période	150 - Terme	Les centres épiphysaires restants des gros os longs apparaissent en particulier les épiphyses proximales du fémur et distale de l'ulna, plus tard l'épiphyse de la grosse tubérosité de l'humérus et de l'épiphyse proximale radiale. Les différences entre les sexes sont basées sur le moment d'apparition, le volume initial et la densité des petits centres d'ossification.

II - LE PLACENTA

Dans cette partie consacrée au placenta du macaque, nous étudierons successivement :

- 1 - le développement : formation et placentation
- 2 - type et morphologie - structure et circulation
- 3 - fonctions placentaires

A - FORMATION du PLACENTA (45)-(52)-(55)-(57)-(93)

L'implantation du blastocyste dans la muqueuse utérine est le prélude à la différenciation du trophoblaste au contact de l'endomètre, et à la formation du placenta définitif.

Le placenta apparaîtra en fin de gestation sous forme de deux disques séparés (placenta bidiscoïdal) : le premier constituera le site d'attache embryonnaire, et le deuxième lui est

opposé. On considère quatre étapes dans la formation du placenta du macaque :

- la période pré-lacunaire : 9e-10e jours de gestation
- la période des lacunes trophoblastiques : 11e-15e jours
- la période des villosités choriales : 16e-35e jours
- la période du placenta définitif : 35e jour-Part

1 - La période pré-lacunaire

Au 9e jour de gestation chez le macaque Rhésus, le blastocyste est implanté dans l'épithélium utérin et la couche cellulaire externe ou trophoblaste se différencie en deux couches :

- le cystotrophoblaste : couche cellulaire au contact de l'amas embryonnaire,
- le syncytiotrophoblaste : couche cellulaire la plus externe, au contact de l'endomètre au niveau de zones multiples, zones où s'effectue la cytolysse de l'épithélium utérin. L'endomètre réagit par prolifération cellulaire et glandulaire.

A cette période de la formation du placenta primaire, le seul signe de placenta secondaire est la présence de quelques cellules trophoblastiques. Cependant l'endomètre réagit déjà à ce niveau par prolifération.

2 - La période des lacunes trophoblastiques

Durant cette période, qui commence au 11e jour de gestation du Rhésus, le syncytiotrophoblaste prolifère activement, et dans cette couche réticulaire se forment des lacunes qui confluent par la suite en lacunes plus vastes. La cytolysse de l'épithélium utérin se poursuit entraînant la rupture de capillaires dont le sang emplira les lacunes.

Remarque : Ce n'est qu'à partir du 11e jour que le trophoblaste commence à proliférer au niveau du site de placentation secondaire, mais l'attache endométriale ne s'est pas faite alors que la prolifération utérine s'est déjà produite. Au 12e jour, l'attache s'effectue et l'invasion endométriale par le trophoblaste secondaire débute.

3 - La période des villosités choriales

La formation des villosités s'effectue dès le 15e jour chez le Rhésus, par la différenciation de colonnes cellulaires cytotrophoblastiques, qui formeront le mésenchyme et les angio-blastes au centre des villosités. La paroi d'une villosité se trouve formée par :

- une couche externe syncytiotrophoblastique
- une couche interne cytotrophoblastique

Les lacunes trophoblastiques ont maintenant fusionné en un vaste espace intervilleux qui se trouve directement en communica-

tion avec les vaisseaux utérins. La prolifération de l'endomètre a cessé dès le début de cette phase.

En ce qui concerne le placenta secondaire, la formation des villosités est retardée de quelques jours.

A partir du 19e jour, la communication entre l'espace intervilloux et les vaisseaux utérins, est directe. Les villosités choriales se compliquent en s'arborisant et de nombreux vaisseaux se développent en leur sein.

Au 25e jour, la membrane placentaire est bien édifiée sous la forme d'un placenta bidiscoïdal où les vaisseaux du disque secondaire sont issus du premier.

Les villosités, arborisées de façon complexe, sont séparées du tissu maternel par le cytotrophoblaste. L'espace intervilloux est en communication directe avec les artères utérines mais il n'y a pas de pénétration du myomètre. Le sang maternel qui parvient dans l'espace intervilloux est drainé par des sinus veineux.

4 - La période du placenta définitif

A partir du 35e jour, se développent les lobules placentaires. Chaque lobule correspond à un tronc villeux qui contient des vaisseaux utero-placentaires. Les lobules se multiplient par la suite mais l'aspect définitif du placenta est maintenant bien arrêté avec :

- la plaque choriale
- le chorion villeux (chorion frondosum)
- la plaque basale tapissée à l'extérieur par la couche syncytiotrophoblastique, elle-même doublée par la couche de langhans intérieurement. Cependant, à partir du troisième mois, la couche de langhans se réduit à des éléments cellulaires, alors que la couche syncytiotrophoblastique continue de s'épaissir.

B - TYPE, MORPHOLOGIE ET CIRCULATION PLACENTAIRES

1 - Type placentaire (22)-(45)-(54)-(55)-(57)-(79)-(93)-(98)

Par la distribution des villosités choriales, le placenta du macaque apparaît bidiscoïdal.

Sur la base du nombre de couches cellulaires qui forment la barrière placentaire, le placenta du macaque est de type hémochorial : les villosités choriales s'enfoncent profondément dans la paroi utérine, mais sans pénétrer le myomètre comme chez la femme. L'endothélium des capillaires maternels est détruit et le sang maternel issu des artères spiralées baigne directement l'espace intervilloux.

2 - Morphologie et circulation placentaires

a) Morphologie placentaire

- Aspect anatomique : le placenta est donc le plus souvent bidiscoïdal chez le macaque. Chez M. Mulatta, le placenta est bidiscoïdal dans 80% des cas (MYERS, 1971)

Chez M. Arctoïdes, le placenta est bidiscoïdal dans 75% des cas (BURRGEMAN, 1971)

C'est le disque placentaire primitif qui sert de site pour l'attache du cordon ombilical.

Chez M. Mulatta, la surface placentaire est aplanie et la séparation lobulaire est indistincte (MYERS, 1971). Cet aspect des choses, constaté chez des animaux captifs, n'est pas retrouvé sur des animaux en liberté où la figuration lobulaire est plus distincte ; le mode de vie des animaux, le stress de la captivité, semblent jouer un rôle dans cette modification de l'aspect placentaire du macaque Rhésus. Dans la même espèce, MYERS met en évidence les structures suivantes :

- l'amnios membraneux , luisant et transparent du côté foetal
 - les branches multiples issues des vaisseaux ombilicaux
 - le chorion sous jacent dit "chorion frondosum"
 - la plaque basale (avec la couche syncytiotrophoblastique externe) adhérente à un tissu décidual maternel lâche.
- Structure de la villosité choriale : chez M. Mulatta la structure d'une villosité apparaît comme tel :
 - la couche externe syncytiotrophoblastique
 - le tissu de connection constitué de nombreuses fibres réticulaires et de fibres collagènes, de volume variable selon le moment de la gestation et la villosité considérée. Au centre du tissu de connection, on distingue des vaisseaux sanguins, ramifications du système ombilical, qui atteignent des dimensions capillaires, ainsi que des fibroblastes.
 - entre le syncytiotrophoblaste et le centre du tissu de connection, se trouve une membrane basale trophoblastique, avec du côté du syncytiotrophoblaste, quelques cellules cytotrophoblastiques qui subsistent de la couche de Langhans.

Du point de vue ultrastructural, on distingue un ensemble de formations villeuses chez le Rhésus, qui se projettent de la surface externe du syncytiotrophoblaste et forment une bordure en brosse visible au microscopie optique. Au microscope électronique, ces projections apparaissent comme des micro-villosités extensions cytoplasmiques des cellules syncytiotrophoblastiques, qui fournissent une plus grande surface

pour l'échange des nutriments et des gaz respiratoires entre les courants sanguins maternels et fœtaux.

D'autre part, la surface interne du syncytiotrophoblaste qui couvre la membrane basale du trophoblaste, exhibe aussi des villosités moins nombreuses et plus grossières que les villosités externes, mais qui remplissent un rôle identique (PANIGEL, 1969). Pendant la gestation, la structure de la villosité choriale ira en se modifiant, de par l'extension et la duplication des villosités : les espaces intervillositaires s'aggrandissent, le tissu de connection des villosités s'amincit et s'appauvrit en éléments cellulaires. Les cellules cytotrophoblastiques qui formaient la couche de Langhans, diminuent en nombre, jusqu'à n'être que des cellules dispersées (MYERS, 1971).

b) Circulation placentaire

Nous avons vu que dans les lobules placentaires, chaque tronc villositaire correspond à une villosité. La partie distale du tronc est attachée à la plaque basale du chorion par les branches qui en sont issues.

Le sang maternel qui parvient dans le tissu villositaire par une artère utéro-placentaire, se distribue dans l'espace intervillositaire par des vaisseaux plus petits jusqu'au chorion, et sous une forte pression. Par suite, le sang maternel se distribue dans une maille vasculaire plus lâche.

Les branches les plus ramifiées des vaisseaux ombilicaux qui captent le sang oxygéné à partir des sinus veineux, se réunissent en des racines plus importantes situées dans le chorion puis en une veine ombilicale.

Dans le cordon ombilical inséré en position centrale sur le disque embryonnaire, une veine ombilicale amène le sang oxygéné vers la veine cave inférieure du fœtus (après passage dans un système porte ramifié interposé dans le foie fœtal). Notons que les parois de la veine ombilicale sont plus épaisses que celles des autres veines de l'organisme, par l'importance de la pression sanguine.

A nouveau dans le cordon ombilical, deux artères ombilicales conduisent le sang artériel fœtal dépourvu d'oxygène vers le placenta. Le sang parvenu dans le chorion par les branches des vaisseaux ombilicaux est ramené dans les branches du tronc villositaire après passage dans une maille vasculaire. Les branches confluent dans une veine utéro-placentaire située dans le tronc villositaire.

Remarque : la force du sang qui pénètre dans l'espace intervillositaire fait jaillir le sang veineux qui en sort, de façon à ce que la circulation du sang maternel soit fonction de la pression sanguine dans les espaces intervillositaires. D'autre part, l'intensité du flot sanguin placentaire est liée aux contractions de l'utérus.

C - LES FONCTIONS PLACENTAIRES (31)-(39)-(54)-(63)-(106)

Comme chez les autres primates, le placenta a deux fonctions essentielles :

- permettre les échanges entre la mère et le fœtus,
- synthétiser des hormones nécessaires à la gestation.

1 - Fonctions d'échanges

Cette fonction est essentielle puisque pendant toute la durée de vie intra-utérine, le placenta se substitue au tractus digestif, aux reins, au foie et aux glandes endocrines du fœtus.

Les échanges s'effectuent à travers le "chorion frondosum" entre l'espace intervilleux maternel et la couche capillaire fœtale.

a) Les types d'échanges possibles

D'après HENDRICKX & HOUSTON, on peut considérer que la transmission de matériaux divers à travers le placenta est accomplie de différentes manières, chez le macaque comme chez les autres primates, selon la nature de l'élément considéré.

- Mécanisme de diffusion simple : ce mécanisme met à profit le mouvement de certains éléments en réponse à un gradient chimique ou électrochimique ; le passage d'un élément d'un milieu plus concentré à un milieu moins concentré en est le type. Dans ce type de diffusion, il n'y a donc pas de dépense d'énergie.
- Mécanisme de diffusion facilitée : dans ce type de diffusion, l'élément se combine à une sorte de récepteur chimique situé dans la membrane placentaire, qui le rend plus soluble dans les lipides de la membrane, permettant ainsi son passage sans altération chimique (c'est de cette façon que le glucose traverse la membrane des hématies).
- Mécanisme du transport actif : c'est le mécanisme par lequel les éléments transitent contre un gradient de concentration, permettant ainsi le passage des molécules à travers la membrane placentaire en un véritable pompage. La réaction implique l'intervention de systèmes énergétiques et enzymatiques.
- Mécanismes divers : le transfert des éléments est aussi assuré par dissolution, phagocytose et pinocytose.

La pinocytose permet ainsi le transfert de grosses molécules telles que les albumines et les gamma-globulines.

b) Transfert de substances physiologiques

- Transfert de gaz : Le passage des gaz (oxygène de la mère au fœtus et gaz carbonique du fœtus à la mère) s'effectue par le processus de dissociation de l'hémoglobine du sang maternel ou fœtal selon le cas, puis par diffusion à travers la membrane placentaire et recombinaison avec l'hémoglobine du sang adverse.

D'après PARER (1967), le sang fœtal de M. Mulatta a une affinité plus importante pour l'oxygène que le sang maternel. La constatation est d'ailleurs valable pour le fœtus humain et les autres singes.

HELLEGERS et COLL. (1964) ont montré que le sang maternel du Rhésus avait une capacité beaucoup moins importante que celle du sang fœtal. D'autre part, il existe un pH bas dans le placenta, qui permet la rapide dissociation de l'oxyhémoglobine du sang maternel, et une plus forte pression partielle d'oxygène du côté maternel. Tous ces phénomènes facilitent le passage de l'oxygène vers le fœtus.

Le transfert de gaz carbonique est un phénomène indissociable du précédent avec des mécanismes similaires (dont une pression partielle en gaz carbonique plus forte du côté fœtal), qui facilitent le passage de ce gaz vers le sang maternel.

- Transfert de substances inorganiques : Leur mode de transmission à travers la membrane placentaire est variable chez M. Mulatta :
 - ° le passage de l'ion calcium du sang maternel au sang fœtal s'effectue contre le gradient de concentration (MAC DONALD, 1965)
 - ° la perméabilité du placenta à l'ion sodium est proportionnelle au nombre de couches tissulaires de la membrane placentaire
 - ° le fer est transféré vers le fœtus de façon significative dans le dernier tiers de la gestation
- Transfert de substances organiques :
 - ° GLUCIDES :
 - . le glucose traverse la membrane placentaire de la femme à un taux plus important que ne laisserait espérer une diffusion simple. La concentration en glucose dans le sang maternel est d'autre part plus élevée que dans le sang fœtal
 - . le fructose, le sorbitol et l'innositol sont trouvés en concentrations plus importantes dans le sang fœtal que dans le sang maternel dans l'espèce humaine.

° PROTIDES :

Ils traversent la membrane placentaire, sous la forme d'acides aminés libres, vers le sang foetal. Il existe un transport actif qui provoque la présence de fortes concentrations d'acides aminés du côté foetal, acides aminés qui seront incorporés aux tissus foetaux (SEEDS, 1968)

Les hormones protidiques sont rarement transportées à travers la membrane placentaire du Macaque comme des autres singes. Les grosses molécules protidiques (gamma globulines, albumines) sont transférées selon des mécanismes sélectifs du type pinocytose.

° LIPIDES :

Le foetus réalisant lui-même la synthèse de lipides, les besoins sont donc très faibles. Cependant, on constate le passage à travers le placenta d'acides gras libres et de glycerol. Peu de lipides intacts traversent la membrane.

° VITAMINES :

- . Vitamines liposolubles (A et E) : elles sont retenues, semble-t-il, par le placenta puisqu'on les trouve à de plus faibles concentrations du côté foetal.
- . Vitamines hydrosolubles : elles sont transférées en grosses quantités et subissent une transformation lors de leur passage du fait de leur fréquente utilisation en tant que co-enzymes.

c) Transfert de substances pharmacodynamiques

Le passage de ces substances à travers la membrane placentaire s'effectue, pour la plupart, selon le phénomène de diffusion simple.

La plupart des médicaments traversent le placenta ainsi s'ils sont administrés en grosses quantités à la mère.

Cependant, pour certains acides aminés, le passage trans-placentaire relève du phénomène de diffusion active qui nécessite une certaine dépense d'énergie (DANCIS, 1962).

2 - Fonction de biosynthèses

Trois types d'hormones, nécessaires à un bon déroulement de la gestation, sont produites par le placenta du Macaque :

- les hormones stéroïdes,
- la gonadotrophine chorionique,
- le lactogène placentaire

a) Hormones stéroïdes

Les oestrogènes et la progestérone sont élaborées à partir du syncytiotrophoblaste. Elles permettent la croissance de l'utérus et des glandes mammaires. Nous avons vu d'autre part le rôle de la progestérone dans le maintien de l'utérus au repos jusqu'à la parturition.

b) Gonadotrophine chorionique

Nous avons vu que cette hormone est élaborée dans les cellules du syncytiotrophoblaste (LUCKETT, 1970). Certaines cellules trophoblastiques du chorion frondosum sont d'autre part concernées.

Cette hormone est nécessaire dans les premiers temps de la gestation pour prolonger la vie du corps jaune, puis pour régulariser la production de progestérone en fin de gestation.

c) Lactogène placentaire

Cette substance élaborée par le syncytiotrophoblaste semble remplir le même rôle que celui de la prolactine pituitaire. Elle favoriserait la croissance mammaire et ferait cesser l'action des gonadotrophines hypophysaires (FRIESEN, 1969).

III - DEVELOPPEMENT POST-NATAL et LACTATION

A - ASPECTS DE LA CROISSANCE DU JEUNE (55)-(94)

Chez le nouveau-né, dont le poids varie de 500 à 700 g, on constate une perte de poids d'environ 30 à 50 g dans la première semaine. Le poids de naissance sera repris dès la fin de la deuxième semaine. Chez M. Mulatta, le poids de naissance double en 90 jours environ. Les formules de rationnement utilisées au laboratoire vont favoriser le gain de poids.

A partir du troisième mois, la courbe de poids des mâles est plus haute, mais n'atteint pas son plateau avant la septième année, alors que chez la femelle le plateau est atteint à la cinquième année. Toujours chez M. Mulatta, la taille qui est d'environ 25 cm à la naissance (tête-croupe), augmente régulièrement pendant la première année. La taille optimale est atteinte vers sept ans (50 à 60 cm selon le sexe).

Remarque : la dentition

La mise en place de la dentition s'effectue plus rapidement et plus précocement chez le jeune dont la vie foetale a été la plus longue.

- . la dentition de lait est complète en six mois chez M. Mulatta avec un total de 20 dents (2 incisives, 1 canine, 2 molaires de chaque côté du maxillaire)
- . la première dent d'adulte apparaît vers 18/20 mois chez M. Mulatta sous forme d'une molaire. La dentition d'adulte est complète vers 7/8 ans avec 32 dents dont 20 dents de remplacement et 12 pré-molaires (3 prémolaires de chaque côté du maxillaire). Notons que l'éruption des pré-molaires et des canines est plus tardive chez le mâle.

B - LACTATION (24)-(56)-(94)

1- Les glandes mammaires

Nous étudierons :

- le développement et l'aspect des glandes mammaires
- le contrôle hormonal de la lactation

a) Développement et croissance mammaire

- ° Histogénèse : A la naissance il y a deux petits mamelons roses areolés au ras de la peau. Les glandes mammaires sont constituées de quelques conduits peu ramifiés, bordés de quatre à six couches de cellules épithéliales.

A la puberté, les conduits sont ramifiés et des lobules apparaissent qui formeront une surface glandulaire d'environ 100 cm² pour un poids total de 5 kg

Chez l'adulte, les glandes s'étendent en nappes de conjonctif entre les muscles pectoraux et la peau. Les conduits sont arborisés et unis aux nombreux lobules des alvéoles.

- ° Changements cycliques : Les modifications de la glande mammaire sont en relation avec l'ovulation : une semaine avant la menstruation, les lobules s'élargissent, sont fortement vascularisés et les acinus se dilatent. Ces modifications sont optimales au moment de la menstruation, puis régressent pendant la période post-menstruelle (ces changements ne sont pas observés dans les cycles anovulatoires).

- ° Modifications accompagnant la gestation :

- . pendant les deux premiers mois de gestation, le volume des glandes augmente et les alvéoles prolifèrent
- . pendant le troisième mois, le volume des glandes

devient très important et les alvéoles se développent. Les lobules s'hypertrophient et le stroma les séparant se réduit

- . en fin de gestation, les lobules sont encore plus hypertrophiés et les alvéoles distendues par le colostrum
- . à la naissance, les lobules ne laissent subsister aucun stroma, les alvéoles sont parfois rupturées. Dans les deux jours qui suivent le part, les parois épithéliales des alvéoles secrètent activement le lait. Par la suite, les parois des conduits vont aussi sécréter du lait.

- ° Morphologie mammaire : les mamelons sont proportionnellement plus importants que chez la femme. Ils sont pendulaires pendant la lactation et un mamelon est toujours plus distendu que l'autre par le petit. Pendant la gestation, la coloration des mamelons varie du rose au rouge brillant. Ils mesurent en moyenne 1 cm de longueur sur 0,5 à 0,6 cm de largeur. Le lait parvient par un conduit central entouré de quatre à cinq autres conduits secondaires.
- ° Involution mammaire : Le degré d'involution est variable d'un lobule à l'autre dans un même mamelon. Elle est rapide dans les trois semaines qui suivent le sevrage, mais pendant cette période, les alvéoles se trouvent encore gorgées de lait. Au bout de quinze jours, l'involution des alvéoles et de l'épithélium des conduits se poursuit jusqu'à être complète dans les trois mois sauf en cas de nouvelle gestation.

b) Contrôle hormonal

- ° Croissance mammaire : Les oestrogènes sont responsables du développement des conduits et des alvéoles chez M. Mulatta. Il est en effet possible de provoquer le développement mammaire par la stimulation oestrogénique chez des animaux impubères ovariectomisés. Cependant il existe une synergie d'action avec la progestérone (la suppression du corps jaune provoque l'atrophie des lobules). D'autre part, la testostérone, les hormones surrénaliennes et les gonadotrophines hypophysaires, stimulent la croissance chez des animaux ovariectomisés.

Notons qu'après un mois de gestation, l'ovariectomie ne supprime pas le développement mammaire. L'hypophysectomie, par contre, en empêche le maintien (AGATE, 1952)

- ° Déclenchement de la lactation : Bien que la prolactine (LTH) joue un rôle, le déclenchement de la lactation est surtout produit par l'arrêt de l'action effectuée par les hormones stéroïdes sur la glande mammaire (KON et COWIC, 1961). Cependant, il n'y a pas de mise en évidence directe du rôle

essentiel joué par l'hypophyse dans le déclenchement de la sécrétion lactée.

- ° Ejection du lait : C'est sous l'effet de l'ocytocine que l'éjection du lait se produit selon un réflexe neuro-hormonal.

Chez M. Mulatta anesthésié, l'éjection du lait survient après une période de latence de 12 à 45 secondes et dure de 1,5 à 5 minutes, avec une dose seuil d'ocytocine utilisée de 0,75 μ g (BUSSET, 1968).

2 - La sécrétion lactée

a) Durée de la sécrétion et production

L'allaitement débute dans les heures qui suivent la naissance. La mère porte son petit de façon ventro-ventrale, lequel maintient un contact oral permanent avec le mamelon dans les conditions naturelles (le petit reste collé au poitrail de sa mère le tiers de la journée).

Chez M. Mulatta, la lactation est bien établie en 15 jours avec une production d'environ 200 ml par jour (les tétées sont fréquentes). Au bout de 3 mois, la production atteint 400 ml par jour.

Le sevrage est progressif chez M. Mulatta. Dès l'âge de 2 mois, le petit machonne de la nourriture solide. A 6 mois, le lait n'est plus nécessaire et la tétée reste occasionnelle.

La durée de la lactation et l'âge du sevrage sont très variables selon l'espèce (voir tableau), mais aussi selon l'environnement et les conditions climatiques. On considère que les jeunes singes Rhésus peuvent être sevrés sans problèmes dès l'âge de 3 mois

Espèce	Age de première consommation d'aliments solides	Age du sevrage
M.Fascicularis	1 mois	12 - 18 mois
M.Fuscata	1,5	6 - 8
M.Mulatta	1,5 à 3	7 - 14
M.Nemestrina	1	8 - 12
M.Radiata	1	8 - 12
(d'après NAPIER & NAPIER, 1967)		

Remarque : Lors de captivité, il existe des problèmes d'allaitement par inexpérience de la mère ou manque d'isolement par rapport à l'homme. Il est possible d'élever le petit au biberon grâce aux formules de reconstitution ou de nourrir les petits avec une autre mère (pas chez M. Nemestrina)

b) Composition du colostrum et du lait

- ° Le colostrum : Chez M. Mulatta, bien que le taux d'immunoglobulines apporté par le colostrum soit important (EITZMAN, 1970), l'immunité acquise est relativement plus faible que chez l'homme.

Dans les trois jours qui suivent la naissance, les globulines ne sont plus absorbées intactes (QUINLIVAN, 1957).

- ° Le lait : la composition du lait chez M. Mulatta est la suivante :

. graisses	: 3,9g/100 ml
. protéines	: 2,1g
. lactose	: 5,9
. cendres	: 0,26

S I X I E M E P A R T I E

P A T H O L O G I E d e l a R E P R O D U C T I O N

Nous nous proposons d'étudier, dans ce chapitre, les principaux accidents de la reproduction du Macaque au niveau de la gestation et des organes de la reproduction. Cette étude sera faite selon trois parties :

- la mortalité pré et néo-natale
- la pathologie non infectieuse
- la pathologie infectieuse

I - MORTALITE PRE ET NEO-NATALE

 (53)

A - LA MORTALITE EMBRYONNAIRE

Elle survient à tous les stades de la gestation, mais avec une incidence de plus en plus faible après l'implantation. Dans les différentes espèces de Macaques, cette incidence atteint 30 à 35%. Les causes de mortalité embryonnaire sont variées : segmentation défectueuse de l'oeuf, blastomères multinucléés ou déformés, après l'implantation, la mortalité survient par dégénérescence du disque embryonnaire, des membranes annexes ou des composants placentaires.

On considère, du moins chez l'homme et le babouin, que l'ovocyte libéré au moment optimal de la maturation, a plus de chances de donner un produit normal après fécondation. En outre, les chances de développement normal seraient plus importantes, lorsque l'ovulation se produit avant le 14^e jour du cycle. D'autre part, les spermatozoïdes âgés, approchant la fin de leur pouvoir de fertilisation, sont à l'origine de zygotes plus souvent défectueux.

Signalons d'autre part que la mortalité embryonnaire au début de la période d'organogénèse survient plus fréquemment

chez le Macaque Rhésus que chez le babouin.

Remarque : la mortalité embryonnaire est suivie de résorption ou d'avortement. Nous étudierons les aspects de l'avortement proprement dit dans la dernière partie consacrée aux anomalies de développement du macaque.

B - LES DYSTOCIES

Nous avons décrit précédemment le déroulement normal de la parturition chez le macaque. Il arrive que l'accouchement se complique, provoquant la mort du fœtus à plus ou moins long terme.

Le plus fréquemment, les dystocies sont dues à des mauvais rapports de volume entre le fœtus et le bassin de la mère, les présentations anormales et à l'inertie utérine.

- Il a été décrit deux cas de dystocies secondaires à une anomalie pelvienne de la mère : chez M. Sylvanus et M. Nemestrina
- L'anomalie de présentation la plus fréquente est la présentation de face ; le nouveau né qui y survit a la face meurtrie et présente un fréquent œdème péri-orbital. La présentation postérieure est aussi fréquente et d'autres présentations défectueuses nécessitent l'embryotomie.
- L'inertie utérine primitive est le plus souvent due à un manque d'exercice, un engraissement excessif ou à l'âge avancé de la femelle. L'inertie utérine secondaire résulte souvent d'un part laborieux.

C - LA MORTALITE NEO-NATALE

La prématurité est le facteur principal de mortalité néo-natale : des animaux de poids et de taille insuffisants, sont peu viables et meurent dans la première semaine de vie. La mort survient par détresse respiratoire le plus souvent.

Les macaques donnent parfois naissance à des jumeaux ou des triplés dont les chances de survie sont moindres. On considère que la fréquence de la gemellité chez le macaque Rhésus atteint 0,2 à 1% des cas. Quand la gemellité n'est pas responsable d'avortement tardif ou de morts-nés, elle est fréquemment la cause de la mort de l'un des deux produits ou même des deux. Après la première semaine de vie, les causes de mortalité du jeune se diversifient : hémorragies, congestion pulmonaire, traumatismes ou mort par surinfection.

II - PATHOLOGIE NON INFECTIEUSE

(24)-(53)-(80)-(81)-(82)-(93)

Nous décrirons dans cette partie les principaux processus pathologiques non infectieux concernant les gonades, le tractus génital, le placenta et les glandes mammaires.

A - LES OVAIRES

- Les follicules ovariens kystiques sont très fréquents et décrits dans toutes les espèces de macaques.
- Les tumeurs de l'ovaire sont plus rares,
 - . trois cas de tumeurs ovariennes ont été décrites chez le Rhésus par MARTIN et COLL. (1970)
 - . FLYNN (1967) a décrit un kystadénome sur un ovaire de Rhésus sous la forme d'une grosse tumeur encapsulée dans la paroi abdominale
 - . CREWS et COLL. (1967) ont décrit un kystadénome séreux et un kyste dermoïde sur un ovaire de macaque adulte
 - . VALERIO et COLL. (1968) ont décrit un cas de carcinome ovarien
 - . ALLEN et COLL. (1970) ont décrit des tumeurs ovariennes multiples chez une femelle agée mais précédemment irradiée ; il s'agissait d'un adénocarcinome et d'une tumeur de la granulosa sur un ovaire et d'un adénome sur l'autre ovaire.

B - LE TRACTUS GENITAL

1°) Renversements et ruptures de l'utérus

- Un cas de renversement de l'utérus a été décrit par HENDRICKX sur 1190 macaques Rhésus
- LAPIN et YAKOVLEVA (1963) ont décrit un cas de rupture utérine sur 286 naissances de macaques étalées sur six ans. La rupture était secondaire à une rétention placentaire et se situait à la base de l'utérus
- HENDRICK et NELSON ont observé deux cas de rupture utérine chez M. Mulatta au niveau d'une incision de césarienne, et un cas de rupture chez M. Nemestrina, cette fois spontanée.

2°) Gestation extra-utérine

Bien que peu fréquente, elle a été observée chez M. Mulatta. PICKERING (1966) a pu sauver la mère et le produit dans un tel cas, à la faveur d'une intervention chirurgicale.

3°) Endométrioses et tumeurs bénignes de l'utérus

- RUCH (1959) a rapporté quatre cas d'endométriose chez le Rhésus et un cas chez Macaca Irus : deux cas étaient asymptomatiques, un cas était dû à une dysménorrhée, et deux cas suivaient l'administration de diénestrol.
- Des cas de fibrose oblitérative de la vascularisation utérine ont été décrites chez le Rhésus
- Les polypes endométriaux et endocervicaux, fréquemment décrits chez le macaque, sont en rapport avec des anomalies de la reproduction. Des descriptions de léiomyomes ont aussi été faites.

- L'hyperplasie kystique de l'endomètre n'est pas spontanée mais peut être induite par stimulation oestrogénique, et aboutir à la formation de polypes et à un saignement continu.

4°) Anomalies vaginales

L'hyperkératose vaginale et les papillomatoses sont fréquentes chez le macaque, mais leur étiologie reste obscure.

5°) Tumeurs malignes

- Un carcinome du col utérin fut décrit chez une vieille macaque Rhésus. La tumeur s'étendait jusqu'à la vessie et des métastases existaient dans les noeuds lymphatiques et les poumons (HISAW et HISAW, 1958)
- Un carcinome indifférencié a été décrit chez M. Fascicularis.

C - LE PLACENTA

Il apparaît que les malformations placentaires apparaissent aussi fréquentes chez le macaque que chez l'homme. MYERS (1972) a décrit chez le Rhésus un certain nombre d'anomalies de la structure et de la circulation placentaires.

D - LES GLANDES MAMMAIRES

Un certain nombre de cas de tumeurs mammaires spontanées ont été décrits chez le macaque :

- MASON et COLL. (1970 - 1972) ont décrit un adenocarcinome de la glande mammaire chez une femelle Rhésus de 8 ans. La tumeur avait envahi les deux glandes, les muscles pectoraux et la région axillaire. Des métastases ont été observées dans les noeuds lymphatiques, les ovaires, les surrénales, le pancréas, les reins et le foie. Des particules virales ont d'ailleurs été isolées de ces tumeurs.
- CHAPMAN (1968) a décrit un adenocarcinome chez une Rhésus âgée de 9 ans, mais précédemment irradiée.
- KIRCHSTEIN et COLL. (1972) ont décrit un carcinome des conduits mammaires chez une macaque Rhésus. Cette femelle avait subi précédemment l'administration d'un contraceptif oral, mais la mise en cause du produit n'a pu être prouvée.

III - PATHOLOGIE INFECTIEUSE

(53)-(71)-(80)-(102)

Sans prétendre décrire ici toutes les infections de la reproduction chez le macaque, nous rapporterons ici les principales observations faites sur l'action des micro-organismes dont la pathogénie est connue dans de nombreuses maladies de la reproduction, chez l'homme principalement.

A - LES INFECTIONS VIRALES

1°) Le virus de la rubéole

L'inoculation expérimentale de M. Mulatta et M. Fascicularis à différentes périodes de leur gestation, affecte le foetus dans ces deux espèces sous forme de pertes de poids, de mortalités foetales et d'avortements. De nombreuses anomalies cutanées, osseuses et vasculaires sont observées. Le placenta est lui-même fortement affecté. On constate d'autre part que les anomalies foetales et la mortalité embryonnaire sont plus fréquentes quand les animaux sont inoculés en début de gestation.

2°) Autres virus

- L'inoculation de cytomegalovirus (classé dans les virus Herpès) à des femelles Rhésus gestantes reste apparemment sans effets.
- L'inoculation "in utero" du macaque Rhésus avec le virus du Rous Sarcome provoque la formation de tumeurs foetales. L'inoculation intra-veineuse entraîne des avortements et de la mortalité embryonnaire, plus fréquemment que par la voie intra-musculaire. D'autre part, certains foetus ne réagissent pas à cette inoculation et les tumeurs observées régressent après la naissance.
- L'inoculation du virus du Trachome et de la conjonctivite à inclusions, provoque le trachome chez les jeunes M. Cyclopis et des cervicites chez la femelle M. Cyclopis gestante.
- D'autres virus responsables de maladies chez la femme, n'ont pas encore été impliqués dans la pathologie de la reproduction du macaque.

B - LES MYCOPLASMOSES

Dans l'espèce humaine, nombres de mycoplasmes sont isolés du tractus uro-génital et semblent impliqués dans certaines maladies de la reproduction.

MADOEN et COLL. (1970) ont isolé différents mycoplasmes chez des femelles Rhésus gestantes. Aucun signe de maladie n'était observé chez ces animaux, mais cela ne prouve pas l'absence de pathogénicité de ces micro-organismes.

Des mycoplasmes ont d'autre part été isolés de la bouche, du nez, du rectum et du vagin de femelles M. Mulatta.

C - LES INFECTIONS BACTERIENNES

1°) Brucellose

Aucun anti-corps brucellique n'a été mis en évidence chez le macaque Rhésus en particulier.

2°) Vibriose

Vibrio foetus est responsable de nombreux accidents de la reproduction chez de nombreuses espèces domestiques. Les anti-corps correspondant ont été isolés du liquide abdominal d'une femelle Rhésus qui montrait des signes de léthargie, d'amaigrissement et de diarrhée chronique (VALERIO et COLL. 1969)

3°) Leptospirose

L'effet abortif de *leptospira ballum* constaté chez le babouin n'a pas été mis en évidence chez le macaque.

4°) Staphylococcies

Le staphylocoque doré a été isolé du tractus génital d'une femelle M. Mulatta. Cette bactérie, associée à *Actinomyces*, était à l'origine d'un pyomètre aigu chez cet animal (LANG et BENJAMIN, 1969)

5°) Syphilis

M. Fascicularis serait le macaque le plus sensible à une inoculation expérimentale avec le liquide d'un chancre de syphilitique. Cependant, l'infection naturelle par *Treponema Pallidum* n'existe pas.

D - INFECTIONS MYCOSIQUES

1°) Candidoses

Candida albicans a été isolé du pénis d'un macaque Rhésus qui présentait une inflammation granuleuse du gland (KERBER et COLL. 1968)

2°) Actinomycose

Nous avons vu précédemment le rôle d'*actinomyces* associé à *Staphylococcus aureus*, dans un cas de pyomètre aigu chez une macaque Rhésus.

E - INFECTIONS PAR LES PROTOZOAIRES

1°) Trichomonose

Trichomonas Hominis, présent normalement dans l'intestin de l'homme et du singe, est responsable d'une infection vaginale chez *Macaca Mulatta* après inoculation expérimentale (HEGMER, 1934)

2°) Toxoplasmose

Des anti-corps à *Toxoplasma Gondii* ont été mis en évidence chez le babouin, mais pas chez le macaque.

F - HELMINTHOSES

Une inoculation expérimentale de différents macaques dont *M. Mulatta*, *M. Fascicularis* et *M. Spéciosa*, a permis de retrouver de nombreux parasites dans les tissus, mais il y a tendance à l'auto-élimination.

D'autre part, il est possible d'altérer la fertilité d'animaux en déposant des oeufs de *Schistosomes* dans le tractus génital.

G - PATHOLOGIE INFECTIEUSE DU MALE

Chez le macaque mâle, on a pu décrire :

- des cas d'infertilité liés à la cryptorchidie
- des maladies inflammatoires rares
- des lésions de tuberculose génitale chez *Macaca Fuscata*

IV - ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

(82)

WEISS et COLL. (1973) ont décrit une anomalie de type X-0 chez une macaque Rhésus qui présentait une dysgénésie ovarienne. Les anomalies engendrées (squelettiques, endocriniennes et gonadiques) étaient identiques à celles décrites dans le syndrome de TURNER de l'espèce humaine (type X-0)

SEPTIEME PARTIE

ANOMALIES du DEVELOPPEMENT

Les perturbations du développement embryonnaire et foetal peuvent aboutir à trois sortes de résultats :

- la mort de l'embryon ou du foetus, suivie de résorption ou d'avortement,
- les malformations foetales (morphodysplasies)
- les retards de croissance

Les anomalies du développement peuvent être spontanées ou provoquées par l'utilisation de substances abortives ou teratogènes. Nous étudierons donc rapidement dans cette dernière partie les principales anomalies spontanées rencontrées dans les élevages de macaques, et les anomalies provoquées par des substances utilisées comme agents thérapeutiques normalement.

I - LES ANOMALIES SPONTANÉES

(72)-(76)-(112)-(117)-(122)

Nous distinguerons :

- les anomalies aboutissant à la résorption ou à l'avortement
- les anomalies aboutissant à des modifications structurales du foetus (ou morphodysplasies)

A - LES AVORTEMENTS SPONTANÉS

La gestation n'est pas détectable avant le 20^e jour de gestation chez le macaque. De ce fait, un grand nombre d'avortements passent donc inaperçus car ils se produisent au tout début de la gestation.

- DELAHUNT et RIESER (1967) estimaient qu'entre 15 et 30% des femelles gestantes M. Mulatta et M. Iru de leurs colonies, avortaient
- WILSON et COLL. (1970), constataient un grand nombre d'avortements sur un élevage de 220 macaques Rhésus destinés à la recherche en tératologie. Dans ce nombre :

- . 26% des animaux avortaient avant le 100e jour de gestation
- . 76% des animaux avortaient entre le 20e et le 50e jour de gestation

Dans cet élevage, les femelles qui avaient tendance à avorter plusieurs fois de suite en dehors de toute expérimentation, étaient éliminées de la colonie.

- VALERIO et COLL. (1969) rapportent un taux d'avortements atteignant 15% chez le macaque Rhésus. Cependant le taux atteignait 59% sur des animaux nouvellement importés.

Il a été constaté une baisse importante des taux d'avortements spontanés en modifiant les conditions d'environnement (remplacement des cages par des parcs) et en évitant les effets du "stress"

B - LES MORPHODYSPLASIES SPONTANÉES

- LAPIN et YAKOVLEUR (1963) constataient un taux de morphodysplasies atteignant 0,48% des macaques de leur colonie.
- MORRIS (1970) cite 1% de malformations dans la colonie de Rhésus de VAN WAGENEN.

1 - Anomalies du squelette et des membres

- anomalies vertébrales

- anomalies des membres : fréquentes chez le macaque

- . PRIMACH et COLL. (1972) décrivent des anomalies des pieds et des mains et un cas de syndactylie chez un mâle Rhésus de 2 ans 1/2
- . MORRIS et KERN (1971) décrivent deux cas de fissures des mains et d'anomalies des pieds
- . KOFORD et COLL. (1966) décrivent un animal dont le membre antérieur droit était déformé et infonctionnel : l'ulna et le radius étaient courts et incurvés, la main et les doigts étaient fléchis
- . WILSON et COLL. ont accouplé deux macaques Rhésus atteints chacun d'une malformation des extrémités dite "en pince de crabe". Il en résulta un mâle entièrement normal. Par la suite, tous les accouplements entre un des deux singes anormaux et un animal normal, aboutit à la naissance de singes tous normaux. Ainsi, contrairement à ce qui se passe dans l'espèce humaine, il semble que cette anomalie ne soit pas transmissible chez le macaque, même sur un mode récessif.
- . les absences de membres sont relativement fréquentes chez le Rhésus.

2 - Anomalies cardio-vasculaires

Elles se rencontrent aussi fréquemment que dans l'espèce humaine.

- Les malformations cardiaques sont le plus souvent constatées par les examens post-mortem mais il est probable que ces malformations sont souvent sous-estimées.
- Les malformations vasculaires sont assez fréquentes. WILSON et COLL. pratiquant des autopsies de macaques Rhésus ont ainsi pu mettre en évidence la présence fréquente d'une seule artère ombilicale.

3 - Anomalies du système nerveux central

Elles apparaissent moins fréquentes que dans l'espèce humaine.

- l'hydrocéphalie congénitale est rarement rapportée,
- l'hydromyélie a été rapportée deux fois sur des singes
- l'anencéphalie a été notée par VAN WAGENEN sur deux macaques Rhésus (1965). Ces animaux présentaient en outre une exophtalmie nette, un décollement des oreilles et la saillie de la langue.
- un cas d'atrophie unilatérale du cervelet a été rapporté.

4 - Anomalies des appareils génito-urinaire

a) Anomalies génitales

- SULLIVAN et DROBECK (1966) ont décrit un cas d'hermaphrodisme sur une femelle macaque normale en apparence, qui présentait des gonades caractérisées par une portion testiculaire centrale entourée de tissu ovarien
- KOFORD et COLL. (1966) ont décrit le cas d'un animal génétiquement mâle qui ne présentait ni scrotum, ni ouverture génitale mais un court phallus contenant l'urètre. Une laparotomie mettait en évidence les organes sexuels mâle et femelle.
- D'autres cas d'anomalies génitales ont pu être décrits chez le macaque : hermaphrodisme vrai, cryptorchidie testiculaire, rétrécissement vaginal.

b) Anomalies urinaires

- les malformations rénales sont fréquentes
- les anomalies des uretères et de la vessie sont moins fréquentes

5 - Anomalies diverses

- un cas de hernie diaphragmatique a été décrit sur un macaque Rhésus (DALGAARD, 1969)
- un cas de fente de la lèvre et du palais a été décrit par SWINDLER et MERRIL (1971)

- un cas d'ectopie de la glande thyroïde (SCHMIDT, 1970)
- un cas d'anophtalmie associée à d'autres anomalies de la face (KOFORD et COLL. 1966)
- un cas de bifurcation axiale accompagné d'un certain degré de duplication de l'axe céphalique neuro-vertébral (HARTMAN, 1943)
- des anomalies multiples ont été constatées sur une femelle Rhésus (KOFORD et COLL. 1966) : anophtalmie droite, hémiatrophie droite de la face, du palais, de la langue, malformation nasale avec occlusion de la narine, déformation d'un poignet et pieds palmés.

II - LES ANOMALIES PROVOQUEES

(13)-(15)-(22)-(23)-(77)-(99)-
(122)-(123)-(124)

A) GENERALITES -

1 - Intérêt

L'intérêt du macaque est similaire à celui suscité par le babouin. Les règles en sont donc superposables : comme chez le babouin, on peut constater que des médicaments utilisés chez le macaque et le rat à des périodes équivalentes du développement, ont un effet tout à fait différent sur le développement. Ainsi le rat est très sensible à l'aspirine alors que le macaque Rhésus l'est beaucoup moins, et inversement avec la thalidomide.

Les différences métaboliques et placentaires qui existent entre ces deux espèces font que l'utilisation de substances teratogènes est surtout responsable de mortalité embryonnaire chez le macaque alors qu'elle provoque surtout des morphodysplasies chez le rat. L'intérêt du macaque dans l'évaluation du risque teratogène de certains médicaments utilisables chez l'homme, réside dans le fait que cette espèce est phylogéniquement très proche de l'homme : les premiers stades du développement embryonnaire, la structure et la fonction placentaire, ainsi que les aspects de la physiologie sexuelle sont très proches dans ces deux espèces. Il en résulte une forte similitude dans la sensibilité aux agents thérapeutiques.

Les expériences de SMITH (1968) comparant les réactions du Rhésus et du chien à l'utilisation de médicaments, montraient que le macaque avait une réaction similaire à celle de l'homme, beaucoup plus fréquemment que le chien. D'autre part, l'utilisation des médicaments par l'organisme est très similaire chez l'homme et le macaque, alors que chez le chien, les cheminements métaboliques sont sensiblement différents. Si la similitude des réactions métaboliques entre le macaque et l'homme semble assurée pour l'organisme maternel, il ne semble pas en être de même pour le fœtus. On admet toutefois que les différences métaboliques entre les embryons sont d'autant plus faibles que les premières étapes du développement dans des espèces différentes sont similaires. Les différences dans la sensibilité teratologique seraient donc plutôt dues à des différences dans le transfert placentaire et dans le métabolisme maternel, plutôt que dans le métabolisme embryonnaire.

2 - Procédures d'utilisation

a) Choix du premier jour de la gestation

L'étude de l'activité teratogène d'un produit, s'effectuant à des moments bien précis du développement, il importe de bien connaître le jour où débute la gestation. Le jour où se produit la fécondation est très proche de celui de l'ovulation. C'est la raison pour laquelle les chercheurs fixent en général un jour moyen de début de gestation, après avoir placé en conséquence des femelles à cycles réguliers avec des mâles fertiles pendant les trois jours du cycle les plus rapprochés du moment de l'ovulation.

b) Diagnostic de gestation

Bien que la date présumée de la conception soit connue, il importe de savoir si la gestation a bien lieu. Pour cela on effectue un diagnostic de gestation dont les procédés ont été exposés précédemment dans le chapitre portant sur la gestation du macaque.

c) Utilisation des substances teratogènes

Comme pour le babouin, on utilise pour le macaque deux procédés qui diffèrent simplement dans la durée de la période de traitement.

- 1er procédé : suite de traitements répétés chaque jour ou à intervalles de temps plus ou moins réguliers du 20^e au 45^e jour de gestation chez le macaque Rhésus.

Chaque dose utilisée est juste inférieure au maximum toléré par une femelle adulte. On utilise plusieurs groupes de dosages sur des gestations différentes.

Dans ce procédé d'étude, il existe cependant des phénomènes d'adaptation à la substance ; par exemple, certains médicaments induisent la formation d'enzymes catabolisants dans le foie, qui accélèrent leur propre métabolisme s'ils sont administrés de façon répétée. L'inverse existe lors d'accumulation du produit dans le foie ou les reins car l'effet obtenu est alors équivalent à un dosage escompté sur une longue période.

- 2e procédé : Traitements limités à des périodes de 3-4 jours sur des groupes d'animaux à différents moments bien précisés de l'organogénèse. Ce procédé évite les résultats faussés par adaptation de l'organisme ou par accumulation du produit. En outre, l'effet toxique observé peut être relié à des événements particuliers du développement.

Ainsi, dans le cas du macaque Rhésus, WILSON et COLL. utilisent trois groupes de cinq animaux ; un animal de chaque groupe est traité durant cinq périodes spécifiques de son développement, périodes connues par les événements y survenant et pour leur vulnérabilité té-

ratologiques. Ces cinq périodes de la gestation sont les suivantes : jours 20-23, jours 24-27, jours 28-31, jours 32-35, jours 42-45.

Par interruption de la gestation au 100e jour (hystérectomie), on peut alors évaluer les anomalies éventuelles. Si aucune embryotoxicité n'est observée en se référant aux événements normaux décrits dans chaque période, on en conclue que l'agent testé à une embryotoxicité nulle (la dose la plus forte étant proche du maximum toléré par la mère). Pour confirmer les résultats, on peut soumettre une ou deux femelles supplémentaires à des doses plus fortes aux périodes indiquées, et laisser leur gestation se poursuivre jusqu'au terme. Même si le produit ne présente aucune malformation à la naissance, on peut le laisser vivre pour tester son aptitude à une croissance normale. Ce procédé semble être plus digne de confiance. On peut en outre modifier les dosages et les durées de traitement afin de confirmer certains résultats.

B - ETUDES TERATOLOGIQUES CHEZ LE MACAQUE

1 - Effets des radiations

L'irradiation de deux femelles Rhésus gestantes à deux moments différents (300 R au jour 60 et 200 R au jour 80), provoquait la naissance de foetus dont le poids était inférieur à la normale.

Après le sacrifice des produits, deux ans plus tard, on constatait que la rate, le foie, les poumons et les intestins étaient très disproportionnés et qu'un des animaux était microcéphale. Les animaux irradiés présentaient quant à eux des anomalies du comportement et de l'électro-encéphalographie (RUGH et COLL. 1960). L'irradiation provoque donc des altérations de la croissance et de certains organes vitaux dont le système nerveux central.

2 - Infections provoquées

- le virus de la rubéole a été inoculé à des femelles Rhésus gestantes, mais les symptômes typiques de la maladie n'ont pas été constatés. Des anti-corps ont été isolés du foetus. (PARKMAN et COLL. 1965 - SEVER et COLL. 1966)
- le virus des oreillons inoculé à douze foetus Rhésus entre les 68e et 118e jours de la gestation après laparotomie, provoquait la mort de sept foetus dans les soixante-dix jours suivant l'inoculation. Sur les quatre animaux survivants, trois étaient beaucoup plus chétifs (LONDON et COLL. 1971). Ce virus semble donc plutôt avoir un effet létal que morphodysplasique chez le macaque.

3 - Effets de médicaments

- a) Thalidomide : Le macaque, comme le batouin, se trouve être une espèce particulièrement sensible à la thalidomide dont on connaît les effets désastreux produits sur le foetus humain.

La thalidomide administrée à des femelles Rhésus dès le jour de la conception, à la dose de 150 mg/jour, interfère avec l'implantation ou cause un avortement précoce (LUCEY et BEHRMAN, 1963)

L'administration de 10 mg/kg de ce produit pendant trois jours à un lot de femelles gestantes M. Mulatta et M. Arctoïdes, provoque l'avortement de la moitié du lot (VONDRUSKA et COLL. 1971). Plus que la dose administrée, le moment de la gestation semble être déterminant : une femelle Rhésus traitée entre le 50e et le 60e jour de gestation avec une dose de 10 mg/kg, produit un foetus normal (DELAHUNT et LASSEN, 1964)

Depuis on a établi que la période de sensibilité du macaque Rhésus à la thalidomide, s'étalait du jour 22 au jour 30 de gestation avec une dose de 10 à 20 mg/kg. Par contre, dès le 30e jour, même avec une dose supérieure à 100 mg/Kg, on n'obtient pas le syndrome complet (WILSON, 1969). Cette période de sensibilité est identique à celle de l'homme qui, d'après LENG (1964) s'étend du 26e au 36e jour de gestation.

Les effets de la thalidomide ont été constatés, de façon similaire à l'homme, non seulement chez M. Mulatta, mais aussi chez M. Irus, M. Radiata, M. Fuscata et M. Arctoïdes.

En ce qui concerne la période de sensibilité (22e au 30e jour), on constate un pourcentage maximal de malformations avec des doses de 10 mg/kg pendant trois jours. Même avec une dose de 0,625 mg/kg on obtient encore 63% de malformés. Il apparait donc qu'une dose d'environ 2 mg/kg est aussi effective qu'une dose de 10 mg/kg. Il faut remarquer qu'avec les doses les plus faibles, les anomalies n'atteignent que les membres antérieurs. Les malformations viscérales sont par contre beaucoup plus en rapport avec le dosage (WILSON et COLL. 1971). En dehors de l'appareil musculo-squelettique, les autres organes les plus fréquemment atteints sont le coeur et les vaisseaux principaux, le cerveau, les yeux, les reins et l'utérus. Pour ce qui concerne le métabolisme de la thalidomide dans l'organisme du macaque Rhésus, la période de demi-vie atteint 2,7 heures, résultat identique à ceux trouvés chez le lapin, le chien, la souris et le hamster (SCHUMACHER et COLL. 1970)

- b) L'aspirine : L'aspirine, aux doses utilisées en rhumatologie, est sans effet sur le fœtus. Avec des doses plus importantes atteignant 200 à 250 mg/kg/jour, administrées entre le 18e et le 26e jour de la gestation de 8 macaques, on obtenait 2 avortons et 2 nouveaux-nés anormaux. Mais il faut considérer que la dose utilisée était 5 à 10 fois plus forte que celles utilisées en thérapeutique médicale.
- c) Les anti-histaminiques :
- . La Meclizine à la dose de 5 à 22 mg/kg/jour du 16e au 29e jour de gestation provoque l'avortement de 5 femelles Rhésus sur 7 animaux
 - . La chlorcyclizine (di-paralène n.d) à la dose de 12,5 à 25 mg/kg/jour du 19e au 43e jour de gestation provoque l'avortement de 4 femelles Rhésus sur 11 animaux.
- d) Les hormones : WHARTON et SCOTT (1964) utilisant la norethandiolone (Nilevar n.d) à la dose de 25 mg/jour du 27e au 35e jour de gestation jusqu'à l'accouchement, chez 10 femelles Rhésus gestantes, obtenaient une nette masculinisation de 5 femelles nouvelles-nées qui étaient pseudo-hermaphrodites. Les 5 mâles nouveaux-nés montraient un certain degré de cryptorchidisme.
- e) Les anti-néoplasiques : Ces substances sont fortement tératogènes chez le macaque : sur 72 femelles traitées pendant leur gestation, 40 avortaient et 7 des 32 fœtus survivants présentaient une anomalie structurale ou fonctionnelle.
- . l'aminoptérine (antagoniste de l'acide folique) à la dose de 1 mg/kg pendant les 38e et 39e jours de la gestation, provoque l'avortement de 2 femelles macaques sur 3 (DELAHUNT, 1966)
 - . la vincristine (oncovin n.d) à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg utilisée sur des femelles macaques, provoquait des malformations dans 2 cas sur 5 (COURTNEY et VALERIO, 1968). Les mêmes auteurs, utilisant le produit sur 6 femelles macaques à la dose de 0,2 à 0,4 mg/kg, obtenaient 2 avortements et un nouveau-né en retard de croissance.
- f) La vitamine A : Hautement tératogène chez le rat, elle est sans effet aux doses correspondantes chez le macaque. Cependant l'effet léthal est important puisque l'administration de 30 mg/kg à 6 femelles gestantes, 3 jours consécutifs, provoquait 4 avortements. En outre, un nouveau-né était anormal et un autre très peu développé.

4 - Effets d'interventions chirurgicales

- MYERS (1968) ligature les deux artères carotides du fœtus Rhésus. Il en résulte un animal atteint d'anencéphalie avec distorsion des circonvolutions et dégénération de certaines zones du cerveau.

- PANIGEL et MYERS (1972), interrompant la circulation entre les vaisseaux, ne provoquaient pas la perte du fœtus. Par contre, le placenta bien que conservant certaines de ses fonctions, subissait certains changements histologiques et ultrastructuraux.
- BEHRMAN (1970) diminuant graduellement la concentration en oxygène maternel inspiré par le fœtus Rhésus, constatait une diminution du flot sanguin ombilical et du débit cardiaque. La perfusion du cœur et du cerveau était maintenue, alors que celle des poumons était grandement réduite.

CONCLUSIONS

Les Macaques, dont l'intérêt au laboratoire n'est plus à démontrer, sont des singes qui ont permis de très larges expérimentations dans tous les domaines intéressant la recherche médicale. De nombreux progrès concernant la médecine humaine ont été tirés de ces résultats.

La reproduction de ces singes est maintenant bien connue et les incidences en sont nombreuses :

- mise en application de programmes de recherche mettant à profit les cycles de reproduction de ces animaux, dont la connaissance doit être parfaite ;
- études portant sur les aspects cytologiques de la reproduction (physiologie sexuelle, fécondation) et sur les aspects endocrinologiques (cycles sexuels, gestation) ;
- études embryologiques : développement normal et malformations, interventions sur le développement avec en particulier l'utilisation de médicaments (toxicologie - tératologie) ;
- études portant sur la pathologie de la reproduction infectieuse ou non, et essai de transposition à l'espèce humaine.

Vu :

LE DIRECTEUR

de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon.

LE PROFESSEUR RESPONSABLE

de l'École Nationale Vétérinaire.

Vu :

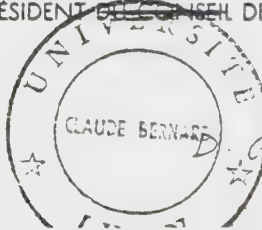
LE DOYEN,

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu et permis d'imprimer.....

LYON, le 31 JAN 1977 19

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ LYON I



- B I B L I O G R A P H I E -

- 1 - ALLEN J.R. and AHLGREN S.A. (1968) - A comparative study of the hematologic changes in pregnancy in the Macaca Mulatta and the human female. J. OBSTET gynec. 100, 894-903
- 2 - ANAND KUMAR T.C. (1968) - J. Endocr. 41 XVII
- 3 - ANAND KUMAR T.C. - Neuroendocrine regulation of sexual cycles and ovulation in non human primates - Acta, Endocr. vol. 71 - Suppl. 166, 152-166 - Periodica Copenhagen
- 4 - ANAND KUMAR T.C. and KNOWLES F. (1967) - Nature (Lond.) 215, 54
- 5 - ARSLAN M., MEYER R.K. and WOLF R.C. (1967) - Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 125, 349
- 6 - ARON M. et GRASSE RP. - Précis de Biologie Animale - Paris, Masson et Cie Ed.
- 7 - ASDEL S.A. - Primates - in ASDELL S.A., Patterns of Mammalian Reproduction, 96-132 - Ithaca New-York, Cornell University Press
- 8 - AUROUX M. et HAEGEL P. - Système nerveux et endocrinien - Travaux pratiques et enseignement dirigé - Pr TUCHMANN-DUPLESSIS - Fasc. III, 1968 - Masson et Cie Ed.
- 9 - AUSTIN C.R. - Aspects of spermatogenesis - Acta Endocr. vol. 71 Suppl. 166, 42-44. Periodica Copenhagen
- 10 - AVRINGTON L.R. - Introductory Laboratory Animal Science - 1972 - The Interstate Printers and Publishers. Inc. Danville - Illinois
- 11 - BAKER T.C. - Gametogenesis - Acta. Endocr. vol. 71, Suppl. 166 - 18-38 - Periodica Copenhagen
- 12 - BASHIR-FARAHMAND, TAPT P.D., MAC ARTHUR J.W. - Cyclic desquamation of the endocervical epithelium of the Bonnet Monkey (Macaca Radiata). Medical Primatology, 1972, Karger Basel
- 13 - BEHRMAN R.E. - Asphyxia in the primate foetus. Acta Endocr. vol.71, Suppl. 166, 258-260 - Periodica Copenhagen
- 14 - BENDER M.A. and METTLER L.E. - Chromosome studies of Primates. Science 128 (3317), 186-190- 1958
- 15 - BERTRAND M. (1972) - Embryotoxicité des Médicaments - Cahiers Médecine Vétérinaire.
- 16 - BEVERIDGE W.I.B. (1971) - Breeding primates. Int. Symp. on Breed non human primates for lab. Use. Berne 1971 S. Karger. Ed.
- 17 - BLAKLEY G.A., MORTON W.R. and SMITH O.A. - Husbandry and breeding of Macaca Nemestrina. Med. Primat 1972, 61-71 - Karger Basel
- 18 - BO W.J. - Parturition - in comparative reproduction of non human primates, 302-313 - E.S.E. Hafez Ed.

- 9 - BOULAY (1973) - Utilisation du babouin (Papio) en pharmacol expérimentale - Thèse doctorat vétérinaire - Lyon
- 20 - BOURGOIN R. (1972) - Un potentiel remarquable pour la recherche Marmousets - Thèse doctorat vétérinaire - Lyon
- 21 - BRUGGEMANN S. and GRAUWILER J. - Breeding results from an experimental colony of Macaca Arctoïdes. Med. Primat. 1972, 216-225 Karger Basel
- 22 - BRUGGEMANN S. and GRAUWILER J. - Two years' experience with Macaca Arctoïdes as an experimental animal for teratologic drugs testing. Med. Primat. 1972, 250-257. Karger Basel
- 23 - BUISSE J.F. (1976) - Reproduction normale et pathologique chez le babouin (Papio sp). Thèse doctorat vétérinaire, Lyon 1976
- 24 - BUSS D.H. - Mammary glands and lactation. In comparative reproduction of non human primates, 315-331, E.S.E. Hafez éd.
- 25 - BUTTLER H. - Oogenesis and folliculogenesis - In comparative reproduction of non human primates, 243-268, E.S.E. Hafez éd.
- 26 - CATCHPOLE H.R. and VAN WAGENEN G. - Reproduction in the Rhesus Monkey Macaca Mulatta - The Rhesus Monkey vol. II - 117-138- Geoffrey H. Bourne (1975)
- 27 - CHAUVIER G. - Singes et Lémuriens d'agrément. Ed. Bornemann, PARIS 1967
- 28 - CLAYBAUGH J. - The secretion of pituitary gonadotrophins in the female Rhesus Monkey (Macaca Mulatta) - Thesis, University of Wisconsin
- 29 - CLERMONT Y. and LEBLOND C. - Differentiation and renewal of spermatogonia in the Monkey Macaca Mulatta - Ames J. anat. 104, 237-273 (1959)
- 30 - CREAMER A.A. - Asiatic Monkeys. In the ufaw handbook on the care and management of laboratory animals, 720-733 E 8 S Livingstone LTD 1967
- 31 - DANCIS J. - Placenta in fetal nutrition and excretion - Ames J. Obstet. and gynec. 84, 1749-1755 (1962)
- 32 - DANG DUC CAN - Maîtrise du cycle menstruel par la progestérone et fertilité chez Macaca Fascicularis. J. Gyn. obst. biol. Repr. 3, 469-476 (1974)
- 33 - DEMAGNY H. - Contribution à l'étude des communications olfactives chez les mammifères : les phéromones. Thèse doctorat vétérinaire - Lyon 1975
- 34 - DUKELOW W.R. - Semen and artificial insemination. Comparative reproduction of non human primates, 115-127, E.S.E. Hafez éd.
- 35 - DUKELOW W.R., HARRISSON R.M., RAWSON J.M.R. and JOHNSON M.P. - Natural and artificial control of ovulation in non human primates. Med. Primat. 1972, 232-236 - Karger Basel
- 36 - FABREGAS J.M.V. - Les primates animaux de laboratoire. Vigot Paris 1965

- 37 - FERNEY J. - Conférence CIAL - Env. Lyon, 1974
- 38 - FOODEN J. - Complementary specialisation of male and female reproductive structures in the Bear Macaque (*Macaca Arctoïdes*) *Nature* 214, 939-941 (1967)
- 39 - FRIESEN H.G., SUWAS and PARC P. - Synthesis and secretion of placenta lactogen and others proteins by the placenta. *Recent. progr. Hormone res.* 25, 161-205 (1969)
- 40 - GARCIN Y. - Le Talapoin (*cercopithecus talapoin*). Son intérêt au laboratoire. Thèse doctorat vétérinaire - Lyon, 1972
- 41 - GEMZELL C.A., DICZFALUZY E. and TILLINGER G. - Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone (FSH) - *J. Clin. Endocr. Metab.* 18 1333 (1958)
- 42 - GERAL A.A. - Role of the nervous system in reproductive behaviour comparative reproduction of non human primates, 58-82 E.S.E. Hafez éd.
- 43 - GRASSE P.P. - Cycle sexuel des catarrhiniens. *Traité de zoologie* Tome XVI - Fascicule 6 - 621-623 - Masson et Cie éd.
- 44 - GRASSE P.P. - Appareil génital des simioïdea - *Traité de zoologie* Tome XVII - Fascicule 2 - 1949-1953 - Masson et Cie éd.
- 45 - GRASSE P.P. - Généralités sur le placenta des simioïdea - *Traité de zoologie* - Tome XVII - Fascicule 2 - 1951 - Masson et Cie éd.
- 46 - GRASSE P.P. - Cycle sexuel des catarrhiniens - *Traité de zoologie* Tome XVII - Fascicule 2 - 1986-1993 - Masson et Cie éd.
- 47 - GRASSE P.P. - Particularités des catarrhiniens - *Traité de zoologie* Tome XVII - Fascicule 2 - 1998 - Masson et Cie éd.
- 48 - GRASSE P.P. - Particularités de la reproduction du Macaque - *Traité de zoologie* - Tome XVII - Fascicule 2 - 2008 - Masson et Cie éd.
- 49 - GRZIMEK et FONTAINE - Les Macaques - *Le monde animal* - Tome X
- 50 - HAEGEL P. and DAVID G. - Embryogénèse - *Travaux pratiques et enseignement dirigé* - Pr TUCKMANN DUPLESSIS - Fasc. I 2e éd. 1968 - Masson et Cie éd.
- 51 - HAFEZ E.S.E. - Reproductive cycles. Comparative reproduction of non human primates - 160-201 E.D.S. Hafez éd.
- 52 - HENDRICK A.G. - Early development of the embryo in non human primates and man. *Acta. Endocr. Vol. 71 - suppl. 166*, 103-130- *Periodica Copenhagen*
- 53 - HENDRICKX A.G. and GILES NELSON V. - Reproductive failure - Comparative reproduction of non human primates. 403-425 - E.S.E. Hafez éd.
- 54 - HENDRICKX A.G. and HOUSTON L.M. - Gestation - Comparative reproduction of non human primates - 269-301 E.S.E. Hafez éd.
- 55 - HENDRICKX A.F. and HOUSTON L.M. - Prenatal and postnatal developments - Comparative reproduction of non human primates - 334-378 E.S.E. Hafez éd.

- 56 - HENDRICKX A.G. and KRAEMER D.C. - Primates - Reproduction and breeding techniques for laboratory animals - 317-335
E.S.E. Hafez
- 57 - HENDRICKX A.G. and SAWYER R.H. - Embryology of the Rhesus Monkey. The Rhesus Monkey Volume II - 141-169 - Geoffrey H. Bourne (1975)
- 58 - HOPPER B.R. and TULLNER W.W. - Relationship urinary oestrogen level to ovulation in the Rhesus Monkey - Fed. Proc. Obst. n° 2866 (1969)
- 59 - HOSKINS D.D. and PATTERSON D.L. - Prevention of coagulum formation with recovery of motile spermatozoa from Rhesus Monkey semen - J. Reprod. Fertil. 13, 337-340 (1967)
- 60 - HOUILLON Ch. - Embryologie - Hermann Paris
- 61 - IOANNOU J.M. - Female reproductive organs - Comparative reproduction of non human primates - 131-159 - E.S.E. Hafez éd.
- 62 - JEWETT D.A. and DUKELOW W.R. - Follicular morphology in Macaca Fascicularis - Folia primatologica 1971 - 216-220 - vol. 16 3-4
- 63 - JONES G.E.S. - Endocrine functions of the placenta - Barnes éd. Intrauterine développement (1968)
- 64 - KANAWAGA H., HAFEZ ESE and NAWAR M. - The chromosomes of the crab-eating macaque, Macaca Fascicularis - Folio Primatologica 1971 - Vol. 16 3-4
- 65 - KERBER W.T. and REESE W.H. - Comparison of the menstrual cycle of cynomolgus and Rhesus Monkey. Fert.Steril. 20, 975 (1969)
- 66 - KINZEY W.G. - Male reproductive system and spermatogenesis - Comparative reproduction of non human primates - 85-113
E.S.E. Hafez éd.
- 67 - KIRTON K.T., NISWENDER G.G., MIDGLEY A.R., JAFFE R.B. and FORBES A.D. - Serum luteinizing hormone and progesterone concentration during the menstrual cycle of the Rhesus Monkey - J. Clin. Endocr. 30 105-110
- 68 - KNIGGE K.M. and SCOTT D.E. - Amer. J. Anal. 129 223 (1970)
- 69 - KNOBIL E. - Hormonal control of the menstrual cycle and ovulation in the Rhesus Monkey - Acta. Endocr. Vol. 71, suppl. 166, 137-143 - Periodica Copenhagen
- 70 - KNOBIL E., KOSTYO J.L. and GREEP R.O. - Production of ovulation in hypophysectomized Rhesus Monkey - Endocrinology 65, 487 (1959)
- 71 - KRAEMER D.C. and VERA CRUZ N.C. - Infections diseases influencing reproduction. Comparative reproduction of non human primates - 426-448 - E.S.E. Hafez éd.
- 72 - KRILOVA R.I. and YAKOVLEVA L.A. - The pattern and abnormality rate of monkeys of the sukhum colony. Acta Endocr. vol. 71, suppl. 166, 309-321 - Periodica Copenhagen
- 73 - LANCASTER J.B. and LEE R.B. - The annual reproductive cycle in monkeys and apes - Devore I ed. Primate Behavior ch. 14 - 486-513 (1965)

- 74 - LANE-PETTER W. - Animals for research - Academic Press 1963
- 75 - LANE-PETTER W. and PEARSON A.E.G. - The laboratory animals. Principles and practice - Academic Press London and New-York 1971
- 76 - LANGMAN J. - Malformations congénitales et leurs causes - Embryologie médicale - 93-109 - Masson et Cie éd.
- 77 - LENZ W. - The susceptible period for thalidomide malformations in man and monkey - German medical monthl 13 - 197-198 (1968)
- 78 - LISKOWSKI L., WOLF R.C. and MEYER R.K. - Urinary excretions of oestrogens and metabolites of progesterone during pregnancy in Rhesus Monkeys - Proc. II - Internat. Pharmacol. Cong. obst. n° 357
- 79 - LUCKETT W.P. - The fine structure of the placenta villi of the Rhesus Monkey - Anat. Rec. 167 141-163 (1970)
- 80 - MAC CLURE H. - Pathology of the Rhesus Monkey - The Rhesus Monkey volume II - 337-362 - Geoffrey H. Bourne (1975)
- 81 - MAC CLURE H. - Neoplasia in Rhesus Monkey - The Rhesus Monkey volume II 369-395 - Geoffrey H. Bourne (1975)
- 82 - MAC CLURE H. - Cytogenetics of the Rhesus - The Rhesus Monkey - volume II - 399-408 - Geoffrey H. Bourne (1975)
- 83 - MAC DONALD D.G.J. - Reproductive patterns of three species of Macaques - Fertil. Steril. 22 373-377 (1971)
- 84 - MARSTON J.H. and KELLY W.A. - Nature (Lond.) 217 1073 (1968)
- 85 - MASTROIANNI L. Jr and BRACKETT B.G. - Ovum maturation gamete transport capacitation and fertilisation in the monkey. Acta endocr. vol. 71, suppl. 166, 48-57 - Periodica Copenhagen
- 86 - MASTROIANNI L. Jr, SUZUKIS, MANABEY and WATSON F. - Further observations on the influence of intrauterine device on ovum and distribution in the Monkey - Amer. J. Obstet. Gynec. 99 - 649
- 87 - MEYER - Un petit primate de laboratoire : le singe écureuil (Saimiri sciureus) - Thèse doctorat vétérinaire - Lyon 1970
- 88 - MEYER R.K. - Chorionic gonadotrophin, corpus luteum function and embryo implantation in the Rhesus Monkey - Acta Endocr. Vol. 71, suppl. 166 - 214 - Periodica Copenhagen
- 89 - MEYER R.K., WOLF R.C. and ARSLAN M. - Implantation and maintenance of pregnancy in progesterone treated ovariectomized monkeys (Macaca Mulatta) - Proc. 2nd Int. Cong. Primat. 2 - 30-35 (1969)
- 90 - MICHAEL R.P. - Determinants of primate reproductive behaviour - Acta Endocr. Vol. 71, suppl. 166 - 322-358 - Periodica Copenhagen
- 91 - MICHAEL R.P. and ZUMPE D. - Patterns of reproductive behaviour - Comparative reproduction of non human primates - 205-241 E.S.E. Hafez éd.
- 92 - MITCHELL G. and BRANDT E.M. - Behavior of the female Rhesus Monkey during birth - The Rhesus Monkey vol. II - 231-244 - Geoffrey H. Bourne (1975)

- 93 - MYERS R.E. - The pathology of the Rhesus Monkey placenta - Acta Endocr. Vol. 71 - suppl. 166, 221-256 - Periodica Copenhagen
- 94 - NAPIER J.R. and NAPIER P.H. - A handbook of living primates New York Academic Press (1967)
- 95 - NAWAR N.M. and HAFEZ E.S.E. - The reproductive cycle of crab-eating Macaque (*Macaca Fascicularis*) - Journal of primatology Vol. 13 N° 1 - 43-52 (1972)
- 96 - NOMURA T., OSHAWA N., TAYIMA Y., TANAKA T., KOTERA S., ANDO. A. and NIGI H. - Reproduction of Japanese Monkeys - Acta Endocr. vol. 71, suppl. 166 - 473-482 - Periodica Copenhagen
- 97 - OVADIA J., MAC DONALD J.W., SMITH O.W., BASHIR-FARAHMAND J. - An individualized technique for inducing ovulation in the Bonnet Monkey, *Macaca Radiata* - J. reprod. Fert. 27, 13-23 (1971)
- 98 - PANIGEL M. - The election microscopy of the placenta villi in non human primates : *Galago Demidovri*, *Erythrocebus Patas*, *Macaca Fascicularis*, *Macaca Mulatta* and *Papio Cynocephalus*. Medical primatology 1970 - 536-552 - Karger Basel
- 99 - PANIGEL M. and MEYERS M.E. - Histological and ultrastructural changes in Rhesus Monkeys placenta following interruption of fetal placenta circulation by fetectomy or interplacenta umbilical vessel ligation - Acta Anat. 81 481-506 (1972)
- 100 - PARER J.T. - The O₂ dissociation curve of blood of the Rhesus Monkey. *Macaca Mulatta* - Resp. Physiol. 2, 168-172 (1967)
- 101 - POCOCK R.I. - Menstruation in monkeys and baboons - Proceeding of the zoological society of London - 558-570 (1906)
- 102 - RABEMANPIANINA Y.U - Le Macaque *Cynomolgus* (*Macaca Fascicularis*) Elevage et reproduction - Thèse doctorat vétérinaire, Lyon 1976
- 103 - ROUSSEL J.D. and AUSTIN C.R. - Improved electro-ejaculation of primates - Journal of the institute of animal technicians, 19, 22-32 (1968)
- 104 - ROWELL T.E. - Female reproductive cycles and the behavior of Baboons and Rhesus Monkeys - Altmann SA 15-31 (1966)
- 105 - SCHULTZ A.H. - Les primates - Grande encyclopédie de la nature Paris, ed. Bordas (1969)
- 106 - SEEDS A.E. Jr - Placental transfer - Barnes A.C. Ed : Intra uterine development chap. 5 (1968)
- 107 - SHAWS S.T Jr, MOYER D.L., POON C.H. and NOGUEIRA J.P.W. - Studies of menstrual physiology using uterocutaneous fistula model of *Macaca Mulatta* - Medical primatology 1972 - 317-323 Karger Basel
- 108 - SOLOMON S. and LEUNG K. - Steroid hormones in non human primates during pregnancy - Acta Endocr. vol. 71, suppl. 166, 178-190 Periodica Copenhagen
- 109 - SPIES H.G. and NISWENDER G.D. - Blockade of the surge of preovulatory serum luteinizing hormone and ovulation with exogenous progesterone in cycling Rhesus Monkey - J. Clin. Endocr. 32 309-316 (1971)

- 110 - STENGER V.G. - Studies on reproduction in the stump-tailed Macaque Breeding Primates, 100-104
- 111 - STOLTE C.A.M. - Pregnancy in the Rhesus Monkey. The Rhesus Monkey, vol. II : 171-222 - Geoffroy H. Bourne (1975)
- 112 - TUCHMANN-DUPLESSIS H. - Malformations congénitales des mammifères Masson et Cie éd. (1971)
- 113 - TUCHMANN-DUPLESSIS H. and HAEGEL P. - Organogénèse - Travaux pratiques et enseignement dirigé - Pr. Tuchmann-Duplessis fasc. II 2e éd. 1968 - Masson et Cie éd.
- 114 - TULLNER W.W. - Chorionic gonadotrophin in non human primates. Acta endocr. Vol. 71, suppl. 166 : 200-211 - Periodica Copenhagen
- 115 - TULLNER W.W. and HERTH R. - Normal gestation and gonadotrophin levels in the monkey after ovariectomy in early pregnancy - Endocrinology 78, 1076 -1078 (1966)
- 116 - VALERIO D.A., JOHNSON P.T., LEVERAGE W.E. and THOMPSON G.F. - Macaque breeding - Medical primatology 1972, 157
- 117 - VALERIO D.A., MILLER R.L., INNES J.B.M., COURTNEY D.A., PALLOTTA JA. and GUTTMACHER R.M. - Macaca Mulatta, Management of a laboratory breeding colony - New York Academic Press (1969)
- 118 - VAN WAGENEN G. - Induction of ovulation in Macaca Mulatta. Fert. Steril. 19, 15 (1968)
- 119 - VAN WAGENEN G. and ASLING G.W. - Ossification in the fetal monkey (Macaca Mulatta). Estimation of age and progress of roentgenography - Amer. J. Anat. 114, 107-132 (1964)
- 120 - VAN WAGENEN G. and CATCHPOLE H.R. - Growth of the fetus and placenta of the monkey (M. Mulatta) - Amer J. Phys. Anthropol. 23 23-24 (1965)
- 121 - WAN L.S. and BALIN H. - A study of induction of ovulation in the Rhesus Monkey - Medical primatology 1970, 504
- 122 - WILSON J.G. - Abnormalities of intrauterine development in non human primates. Acta. Endocr. vol. 71, suppl. 166 262 - Periodica Copenhagen
- 123 - WILSON J.G. - Use of primates in teratological investigations. Medical Primatology 1972, 286-295 - Karger Basel
- 124 - WILSON J.G. - Teratological and reproductive studies in non human primates. Proceedings of the international workshop in teratology, 2 : 16-33 (1969)
- 125 - WOLF R.C. and MEYER R.K. - Gonadotrophins and gonadal hormones. Comparative reproduction of non human primates - 37-57 E.S.E. Hafez éd.
- 126 - ZUCKERMANN S. - The duration and phases of the menstrual cycle in primates. Proceedings of the zoological studies of London, series A, 107 (3) - 315-329 (1937)

